

2017

**EVALUACIÓN DEL PESARIO CERVICAL FRENTE A PROGESTERONA
VAGINAL PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN
GESTACIONES ÚNICAS CON CUELLO ACORTADO
(ESTUDIO PESAPRO):**

ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO



Departamento de
Obstetricia y Ginecología

Tesis Doctoral

Sara Cruz Melguizo

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



EVALUACIÓN DEL PESARIO CERVICAL FRENTE A PROGESTERONA VAGINAL
PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTACIONES ÚNICAS
CON CUELLO ACORTADO (**ESTUDIO PESAPRO**): ENSAYO CLÍNICO
MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

DÑA. SARA CRUZ MELGUIZO

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES

DR. LUIS SAN FRUTOS LLORENTE

DRA. CRISTINA MARTÍNEZ PAYO

DR. TIRSO PÉREZ MEDINA

MADRID, 2017

“Felicidad no es hacer lo que uno quiere, si no querer lo que uno hace”

(Jean-Paul Sartre)

A lo largo de los seis años de desarrollo de este estudio he recibido ayuda, apoyo, colaboración y consejos de muchas personas, tantos que aquí sería imposible nombrarlos a todos. Por ello, quiero empezar dando las GRACIAS a todos aquellos que me han acompañado en algún punto de este largo camino. Y unas GRACIAS ESPECIALES a los que sin cuya colaboración este proyecto jamás hubiera visto la luz.

Gracias a Cristina Martínez Payo por haberme sugerido a mediados del año 2011 la posibilidad de empezar con el cribado del cérvix corto y elaborar un estudio sobre las terapias disponibles. Gracias, de verdad, por haber creído en mí y no haberme presionado nunca durante estos seis años. ¡Y por los miles de documentos que le he hecho firmar como promotora de este estudio!

Gracias a Luis San Frutos por haberme ayudado a definir mis ideas y darle forma a este proyecto; sin su colaboración todo se hubiera quedado en un simple boceto. Gracias por todas las horas dedicadas en estos últimos meses a corregir esta tesis y por su completa disponibilidad al contestar todos mis emails, WhatsApp y llamadas a horas inesperadas.

Agradecer a mis compañeros de diagnóstico prenatal (Yolanda, Sandra, Miguel, Fátima, Ana y Virginia) que nunca dejasen escapar a una candidata a participar en el estudio. También agradecer a mis compañeros de alto riesgo (Paco, Nani, Begoña y José) el seguimiento de mis pacientes cuando yo he faltado y haber trabajado estos años entre pesarios y cajas de progesterona. Gracias a las enfermeras y auxiliares de la unidad (Marga, Chon, Marisa, Susana, Teresa, Ángela, Toñi y muchas más) que han aguantado mis retrasos en consulta, mis pacientes imprevistas y mis miles de papeles y tubos de cultivos.

Un inmenso agradecimiento al equipo de Farmacología Clínica del Hospital Puerta de Hierro, sin el cual el PESAPRO no se hubiera hecho real. Gracias a Lourdes Cabrera por su apoyo y trabajo durante los tres primeros años de vida del proyecto; gracias por apoyarme en mi locura de multicentricidad y haber sido una estupenda compañera de viaje. Gracias a Belén Ruiz Antorán por todas sus sugerencias y por las muchas horas que ha dedicado a que yo pudiese comprender bien mis datos, ayudándome con la estadística y los resultados. Gracias a Paloma Rodríguez por todas las llamadas que tuvo que responder, por su perfeccionismo y por su colaboración en el formato y diseño de esta tesis. Gracias a Isabel Salcedo por su disponibilidad y sus consejos y a Cristina Avendaño por haberme adoptado en su servicio y por haberme ofrecido, siempre sonriente, una solución a todos mis problemas.

Quiero dar un agradecimiento especial a todos los ginecólogos de esos 26 hospitales que han participado con nosotros. Gracias en primer lugar por haber confiado en mí y aceptar participar en este proyecto, gracias por la atención y trato que recibí en las visitas de inicio y mil gracias por su trabajo y por las horas dedicadas a subir todos los datos.

Agradecer a Ana Velasco su aparición en tiempos revueltos porque sin ella y la plataforma SCReN, el PESAPRO podría haberse hundido a principios del 2015. Gracias por su meticulosidad y detallismo en todas las tareas y por su eterna paciencia.

Gracias a toda mi familia, en especial a mis padres por su incondicional apoyo y a mi marido e hijos, que se han visto obligados a que “mamá” les comparta con el PESAPRO durante mucho tiempo. Gracias también a Hilda, porque sin ella esto habría sido mucho más difícil.

Gracias a mis compañeros y amigos, en especial a Genia y Camila, por haber permanecido a mi lado dando ánimos durante todo este tiempo y obligarme a parar para recargar energía cuando fue necesario. Agradecer también a mi amigo desde la infancia Gonzalo por haberme ayudado con toda la parte de cuidados neonatales.

Y por último dar las gracias a mi jefe de servicio, Tirso Pérez Medina, quien desde un principio ha creído en mí y me ha facilitado las tareas para poder concluir este trabajo.

Espero no haberme olvidado de mencionar a nadie y si lo hubiera hecho confío pueda disculparlo y achacarlo a la emoción que me produce la finalización de este proyecto.

¡Gracias a tod@s!

ÍNDICE GENERAL

0. RESUMEN	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 EL COSTE ECONÓMICO DE LA PREMATURIDAD	25
1.2 CAUSAS PREMATURIDAD – FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.....	26
1.3 PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO	29
1.3.1 PREVENCIÓN PRIMARIA	29
1.3.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA	34
1.3.3. PREVENCIÓN TERCIARIA.....	59
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	67
3. MATERIAL Y MÉTODOS	71
3.1 DISEÑO	73
3.2 DEFINICIÓN DE TRATAMIENTO	73
3.3 TAMAÑO MUESTRAL.....	74
3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO	75
3.5 ALEATORIZACIÓN	76
3.6 CRITERIOS DE RETIRADA	77
3.7 DESARROLLO CLÍNICO (VISITAS).....	77
3.8 CENTROS PARTICIPANTES	82
3.9 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	83
3.10 REGISTRO DE TRATAMIENTO	84
3.11 VARIABLES	86
3.12 FINANCIACIÓN.....	90
3.13 MONITORIZACIÓN.....	91
3.14 ESTADÍSTICA	91
3.14.1 DEFINICIÓN DE POBLACIONES	91
3.14.2 TRATAMIENTO DE LOS DATOS FALTANTES.....	92

3.14.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS	92
3.15 CUMPLIMIENTO	95
3.16 CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.....	95
4. RESULTADOS	97
4.1 POBLACIONES DE ESTUDIO	99
4.2 VARIABLES DE ESTUDIO.....	101
4.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES	101
4.2.2. VARIABLES DE EFICACIA	115
4.2.3. VARIABLES DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD	126
4.3. REGISTRO DE CUMPLIMIENTO	130
4.4. RECLUTAMIENTO POR CENTROS.....	131
5. DISCUSIÓN.....	133
6. CONCLUSIONES	147
7. BIBLIOGRAFÍA.....	151
8. ABREVIATURAS.....	169
9. ÍNDICE DE TABLAS	173
10. ÍNDICE DE FIGURAS	177
11. ANEXOS	181

0. RESUMEN



INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es responsable de la mayoría de la mortalidad neonatal y de una gran proporción de morbilidad infantil tanto a corto como a largo plazo. Para conseguir reducir las tasas de mortalidad y morbilidad neonatal, sería preciso poder identificar a las mujeres en riesgo de padecer un parto prematuro espontáneo y ofrecerles medidas terapéuticas efectivas para prevenir esa complicación. La cervicometría transvaginal durante el segundo trimestre parece haberse convertido en el mejor predictor actual de riesgo de parto pretérmino; las gestantes asintomáticas con longitud del cérvix $\leq 25\text{mm}$ tienen un riesgo incrementado, habiéndose demostrado una relación inversamente proporcional entre la longitud del cérvix y el riesgo de prematuridad, y existen estudios que la avalan como método de cribado universal costo-efectivo.

Las dos estrategias terapéuticas que parecen ser eficaces para disminuir la incidencia de parto prematuro en pacientes con cérvix acortado son el pesario cervical y la progesterona vaginal, y nunca han sido comparadas.

MÉTODOS

El estudio PESAPRO, ha sido un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado que compara el uso de pesario cervical frente a la progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre. Se trata de un ensayo multicéntrico en el que han participado 27 hospitales de nuestro territorio nacional. La variable principal del estudio fue *Parto Espontáneo antes de la semana 34 de gestación*.

El estudio PESAPRO recibió una doble financiación pública: la primera en el año 2011 dentro de la convocatoria de la investigación clínica sin interés comercial (número de expediente EC11/86) y la segunda dentro del subprograma de Proyectos de Investigación en Salud de la Acción Estratégica en Salud (AES) 2012 (número de expediente PI12/02240).

RESULTADOS

Diseñado como un estudio de no inferioridad, no encontramos diferencias significativas entre el grupo de pesario y el de progesterona en la tasa de parto espontáneo antes de la semana 34 de gestación (16,8% vs. 15,17% con $p=0,863$). Tampoco encontramos diferencias en la tasa de parto espontáneo antes de semana 37 de gestación (24,4% vs. 20,9%, $p=0,535$), en la mortalidad neonatal (0,88% vs. 1,85%, $p=0,617$) ni en la morbilidad neonatal (20,9% vs. 17,1%, $p=0,501$). Aunque ambos tratamientos son clínicamente muy bien tolerados por las pacientes, el pesario produjo más aumento de flujo (87,2% vs. 70,1%; $p<0,001$) y más molestias vaginales (27,2% vs. 3,3%; $p<0,001$) que la progesterona.

CONCLUSIÓN

El pesario cervical no es inferior al uso de progesterona vaginal para prevenir parto prematuro, en gestaciones únicas de riesgo seleccionadas mediante ecografía.

1. INTRODUCCIÓN



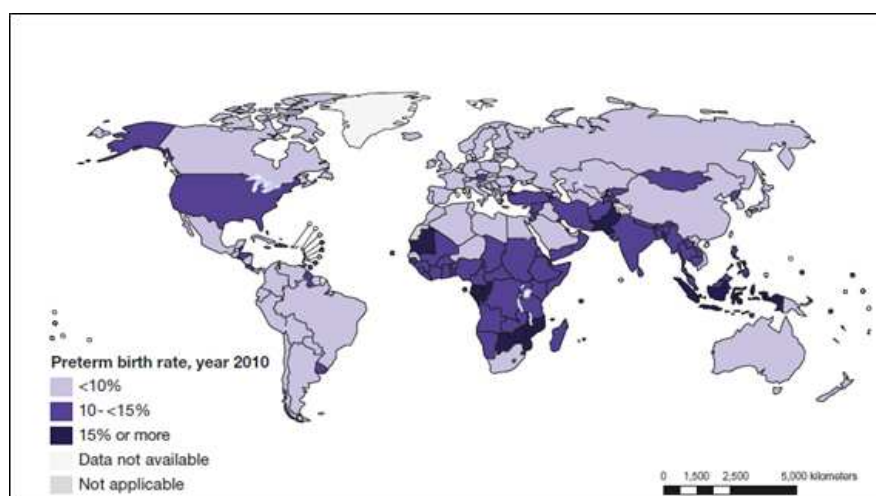
El parto prematuro es considerado como un gran problema de la obstetricia moderna, ya que es responsable de la mayoría de la mortalidad neonatal, y de una gran proporción de morbilidad infantil tanto a corto como largo plazo, originando además unos gastos económicos muy elevados.

A nivel mundial, el parto pretérmino, antes de las 37 semanas de gestación (SEG), es la segunda causa de mortalidad en menores de 5 años (tras las de origen infeccioso) llegando a provocar hasta 1,5 millones de muertes anuales (1). Además el nacer pretérmino aumenta el riesgo de muerte por otras causas, especialmente las infecciosas en el periodo neonatal (2). Así pues la prematuridad supone en sí misma un factor de riesgo presente hasta en el 50% de todas las muertes neonatales (3).

En casi todos los países de renta media y alta, donde las condiciones sanitarias reducen las muertes de origen infeccioso, el parto pretérmino es la primera causa de mortalidad en menores de 5 años (1).

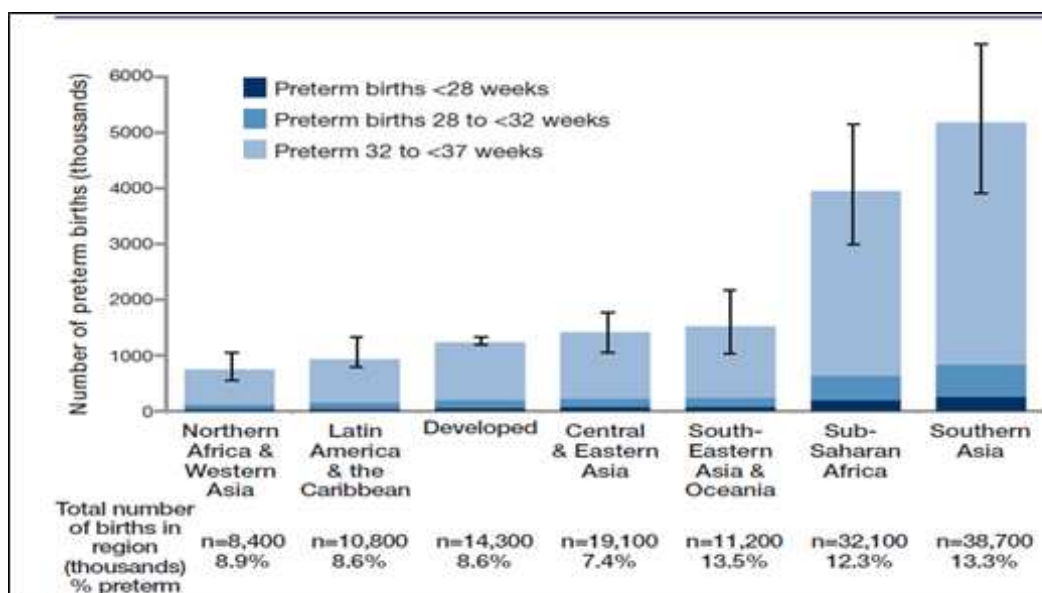
La tasa de prematuridad a lo largo de los 184 países del mundo oscila entre un 5 y un 18% (4) (figura 1). Cabe destacar que aunque más del 60% de los partos pretérminos ocurren en África Subsahariana y el Sudeste asiático (figura 2), el problema de la prematuridad es global, ya que entre los 10 países con mayor tasa de nacidos pretérmino se encuentra Estados Unidos (5).

Figura 1: Mapa mundial con porcentajes de prematuridad.



Fuente: Born too soon, OMS, 2012.

Figura 2: Partos pretérminos por edad gestacional y por región en 2010.



Fuente: Born too soon, OMS, 2012.

La tasa actual de parto pretérmino se sitúa alrededor de un 12% en EEUU y de un 9% en Europa y otros países desarrollados. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en España en 2014, la tasa de partos pretérminos (<37 SEG) fue del 7,48% (6).

A pesar de los avances médicos y de la mejora del cuidado obstétrico, la tasa de prematuridad a nivel mundial no ha disminuido en las últimas décadas. Durante la segunda mitad del siglo XX se produjo un incremento alarmante de la misma en los países desarrollados, probablemente en relación con el aumento de la edad materna, las técnicas de reproducción asistida (y mayor número de gestaciones múltiples), e incremento de los problemas subyacentes de la salud materna (como la diabetes, obesidad, hipertensión...) que implican un mayor número de inducciones pretérmino y cesáreas (7), además de por las inducciones electivas por deseo de la paciente o comodidad del médico que las asiste.

Sin embargo, en los últimos años parece existir una tendencia ligeramente descendente. En el año 2006, EEUU alcanzó su tasa de prematuridad más alta (12,8%) y desde entonces se ha observado un leve pero continuo descenso alcanzando un 11,4% en el año 2013 (8,9), la menor tasa de parto pretérmino desde antes del año 2000. También en algunos países europeos se ha objetivado recientemente un cambio de tendencia a la baja de las tasas de parto pretérmino

(10) aunque para mejorar estas afirmaciones y facilitar los análisis comparativos se recomienda la creación de registros internacionales con datos sobre prematuridad.

Aunque todos los partos antes de la 37 SEG se consideran pretérmino, el mayor porcentaje de complicaciones y muerte neonatal ocurre en los partos de menos de 34 SEG. Cabe destacar, que existen diferencias dramáticas de supervivencia en los bebés prematuros dependiendo de dónde nazcan; por ejemplo, el 90% de los prematuros extremos (<28 SEG) que nacen en los países de baja renta fallecen en los primeros días de vida, frente al 10% que fallecen en los países de medios y altos ingresos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los neonatos pretérmino en las siguientes categorías:

- prematuros extremos (<28 SEG)
- muy prematuros (de 28 a 31+6 SEG)
- prematuros moderados (de 32 a 33+6 SEG)
- prematuros tardíos (34 a 36+6 SEG)

Existe una relación inversamente proporcional entre la edad gestacional (EG) al parto y el riesgo asociado de morbilidad y mortalidad neonatal; considerando que los partos de menos de 34 SEG constituyen la menor proporción de nacimientos pretérmino (3,4% de los partos en EEUU en año 2013), estos neonatos experimentan de forma desproporcionada la mayor parte de las complicaciones asociadas a la prematuridad (11). El 75% de los partos pretérminos (8% del total de partos en EEUU) son de prematuros tardíos y aunque sus tasas de morbimortalidad son relativamente bajas comparadas con los < 34 SEG, siguen siendo superiores a las de los nacidos a término (12).

Además de su gran contribución a la mortalidad infantil, los efectos de la prematuridad en muchos de los supervivientes continúan durante años (como las dificultades del neurodesarrollo, los retrasos madurativos, las dificultades de aprendizaje, los retrasos del lenguaje,...) e incluso durante el resto de sus vidas (problemas visuales, auditivos, neurológicos). Las secuelas de la prematuridad afectan la salud a largo plazo (tabla 1) y son una gran carga para las familias, la sociedad y el sistema sanitario.

1. Introducción

Tabla 1: Secuelas a largo plazo de los prematuros.

SECUELAS A LARGO PLAZO		EJEMPLOS	FRECUENCIA EN SUPERVIVIENTES
Secuelas físicas específicas.	Discapacidad Visual.	<ul style="list-style-type: none"> Ceguera o alto grado de miopía. Aumento de la incidencia de hipermetropía y miopía. 	Hasta el 25% de los prematuros extremos. También riesgo en prematuros moderados si no hay buena monitorización de la SatO2.
	Discapacidad Auditiva.		Hasta un 5-10% de los prematuros extremos.
	Problemas Pulmonares Crónicos.	Desde baja tolerancia al ejercicio físico hasta necesidad de oxigenoterapia domiciliaria.	Hasta el 40% de los prematuros extremos.
	Otros problemas de salud.	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la tensión arterial. Reducción de capacidad pulmonar. Riesgo aumentado de asma. Retrasos crecimiento en infancia y/o ganancia acelerada de peso en adolescencia. 	Alta prevalencia (aún pendiente de cuantificar).
Desarrollo neurológico y efectos sobre comportamiento.	Retrasos del desarrollo.	<ul style="list-style-type: none"> Trastornos de aprendizaje. Dislexia. Menor rendimiento académico. 	
	Alteraciones permanentes.	<ul style="list-style-type: none"> Deterioros cognitivos. Alteraciones motoras. Parálisis cerebral. 	
	Psiquiátricas y/o alteraciones de comportamiento.	<ul style="list-style-type: none"> TDAH Ansiedad Depresión 	
Afectación familiar, económica y social.	<ul style="list-style-type: none"> Impacto sobre la familia. Impacto sobre el sistema sanitario. 	<ul style="list-style-type: none"> Psicosocial, Emocional y Económico. Coste de los cuidados. 	Muy variable en función de las secuelas y el estado socioeconómico de la familia.

Fuente: Born too soon, OMS, 2012.

El reconocimiento colectivo de estos riesgos ha dado lugar a iniciativas para reducir las inducciones sin causa médica asociada de los prematuros tardíos y a cambios en las estrategias de manejo de algunas de las complicaciones del tercer trimestre como la preeclampsia, con objetivo de retrasar el momento del parto (>37 SEG) (13,14). Se ha especulado que la reciente tendencia de disminución de la tasa de prematuridad, se debe a la reducción de los nacimientos de prematuros tardíos (9).

1.1 EL COSTE ECONÓMICO DE LA PREMATURIDAD

En España, de acuerdo a datos del INE del año 2013, el coste por cada niño prematuro se incrementa sustancialmente con respecto a un recién nacido (RN) a término normal (1.253 euros/coste medio por RN). Así esta cifra asciende a 95.405 euros en neonatos menores de 750 gr, 61.808 euros en aquellos entre 750 y 999 gr, 30.523 euros en RN con un peso de 1.000 a 1.499 gr, 13.569 euros en RN con un peso de 1.500 a 1.999 gr y 2.619 euros en RN con un peso mayor a 2.500gr (15) (tabla 2).

Tabla 2: Coste y estancia hospitalaria media por neonato agrupada por peso.

PESO RECIEN NACIDO	COSTE MEDIO EN EUROS	DÍAS ESTANCIA MEDIA
Menos de 750 gr	95.405	90,02
Entre 750 y 999 gr	61.808	75,40
Entre 1.000 y 1.499 gr	30.523	43,26
Entre 1.500 y 1.999 gr	13.569	22,03
Entre 1.999 y 2.499 gr	2.619	5,77
Más de 2.500 gr	1.253	2,87
Fuente: INE, España, 2013.		

En EEUU se calcula que el coste estimado de la prematuridad en el año 2005 fue de 260 millones de dólares (16); esta cifra incluye los costes médicos de la hospitalización materna, del parto y de los cuidados de recién nacido hasta los 5 años (incorporando costes de tratamientos y educación especial). Aunque probablemente se trate del análisis de costes más preciso, está claramente subestimado ya que sólo tiene en cuenta los costes derivados de las cuatro secuelas más limitantes de la prematuridad (parálisis cerebral, deterioro de la visión, pérdida de audición y retraso mental) y no de otras secuelas a largo plazo (asma, problemas de aprendizaje, déficit de atención...), ni de las de la etapa adulta (los adultos que nacieron prematuros presentan mayores tasas de resistencia a la insulina y de hipertensión). Asimismo existen otros factores difíciles de incluir en los análisis como los costes de las familias para transporte, apoyos en casa, material especial, etc. Por otro lado, la prematuridad afecta secundariamente a la situación laboral de las familias, ocasionando pérdidas de ingresos; un estudio de 224 familias con hijos prematuros (17), demostró que sólo el 52% de las madres trabajadoras volvieron a trabajar en 6 meses y la mayoría de las que lo hicieron se incorporaron con menos horas de lo que originalmente habían planeado. Teniendo en cuenta

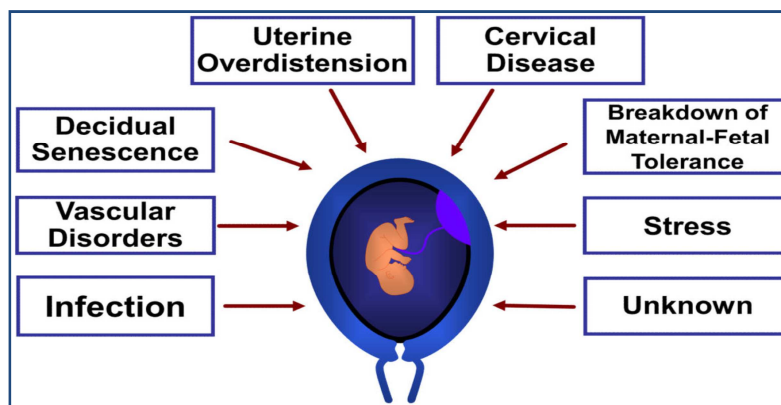
1. Introducción

todos estos factores podemos comprender que los costes de la prematuridad están claramente subestimados.

1.2 CAUSAS PREMATURIDAD – FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La evidencia acumulada en las últimas décadas sugiere que el parto prematuro espontáneo es un síndrome atribuible a múltiples procesos patológicos distintos. La figura 3 ilustra los diferentes mecanismos implicados.

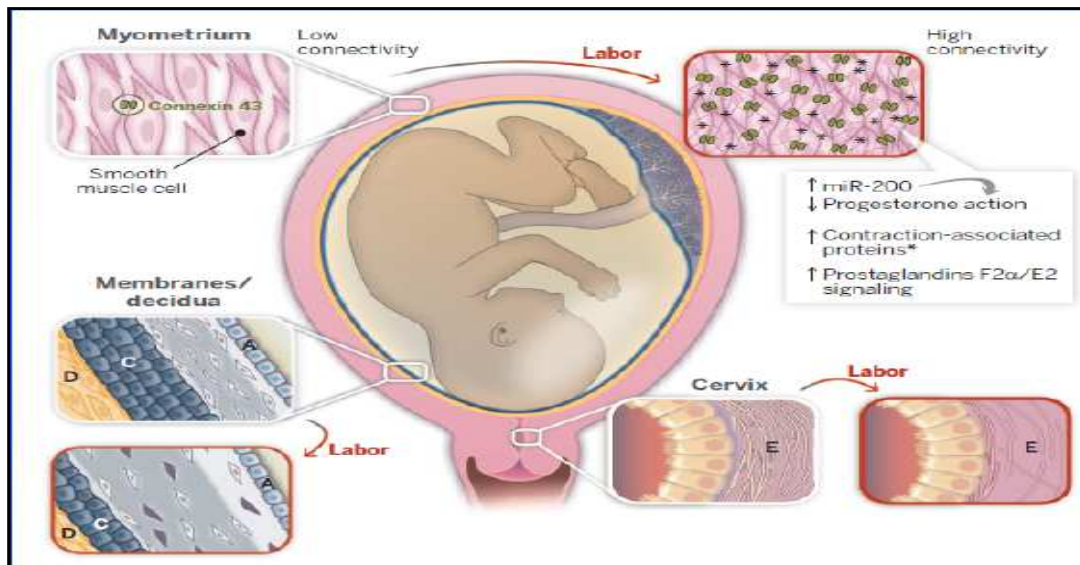
Figura 3: Mecanismos de acción implicados en el parto prematuro espontáneo.



Fuente: Romero, Science, 2014.

La activación del proceso del parto parece ser la misma tanto en el parto pretérmino como en el parto a término (18) (Figura 4). Se produce un cambio de estado del miometrio que pasa de un estado quiescente a un estado contráctil debido a la activación de sustancias proinflamatorias (interleukina 1, 6 y 8, y prostaglandinas). Estas sustancias actúan también sobre el cérvix, cambiando la concentración de los glucosaminoglicanos y colágeno de la matriz extracelular, iniciándose así el proceso de maduración cervical. Otras sustancias proinflamatorias, como el TNF- α o proteasas tipo MMP-8, actúan sobre la decidua disolviendo los cementos celulares como la fibronectina y favoreciendo así su separación de las membranas corioamnióticas, lo que da lugar a una disminución del efecto protector de la barrera y favorece la rotura de las membranas.

Figura 4: Activación del proceso del parto.



Fuente: Romero, Science, 2014.

Este camino común de activación del parto se acciona de manera fisiológica en el parto a término mientras que en el pretérmino se debe a la aparición de uno o varios procesos patológicos.

Debemos tener en cuenta que aproximadamente entre el 70-80% de los partos prematuros ocurren espontáneamente mientras que el otro 20-30% son iatrogénicos indicados por causas maternas y/o fetales.

Aunque seguimos sin conocer con exactitud las causas que a nivel bioquímico o molecular desencadenan la amenaza de parto prematuro (APP), están descritos una serie de factores epidemiológicos que se asocian con la presencia de parto pretérmino:

1. Características Maternas:

- 1.1. Bajo nivel socioeconómico.
- 1.2. Raza.
- 1.3. IMC <19 o >25.
- 1.4. Edades extremas.
- 1.5. Enfermedad periodontal.
- 1.6. Tabaco/Drogas.

2. Historia médica:

- 2.1. Antecedentes de cirugías del cérvix.
- 2.2. Malformaciones uterinas.
- 2.3. Anemia (Hb. <10gr/dl).

1. Introducción

3. Historia Obstétrica:

- 3.1. Paridad: nulíparas (NL) o multíparas (ML) con 3 o más partos prematuro previos (PPPprevio).
- 3.2. Antecedente de parto prematuro.
- 3.3. Antecedente de abortos tardíos (>16 SEG).
- 3.4. Insuficiencia cervical.

4. Historia Obstétrica:

- 4.1. Modo de concepción (in vitro).
- 4.2. Mal control gestacional.
- 4.3. Gestaciones múltiples.
- 4.4. Polihidramnios.
- 4.5. Preclampsia/Eclampsia.
- 4.6. Crecimiento Intrauterino Retardado.
- 4.7. Cirugías abdominales durante la gestación.
- 4.8. Infecciones (pielonefritis, neumonías...).
- 4.9. Acortamiento cervical.

1.3 PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO

Las intervenciones para reducir la mortalidad y morbilidad del parto prematuro, pueden clasificarse en medidas de (19):

- **prevención primaria**: dirigidas a todas las mujeres antes o durante el embarazo.
- **prevención secundaria**: dirigidas a mujeres con factores de riesgo conocidos.
- **prevención terciaria**: iniciadas después de que el proceso del parto haya comenzado, cuyo objetivo es retrasar el parto o mejorar las condiciones del recién nacido.

Actualmente, la mayoría de las intervenciones utilizadas son de tipo terciario (por ej. tratamiento con fármacos tocolíticos, corticoesteroides prenatales, mejora de la atención neonatal...) y aunque han demostrado una reducción importante de la mortalidad neonatal y las secuelas asociadas, no reducen la incidencia del parto prematuro.

1.3.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

Aunque se trata de una estrategia cada vez más convincente debido a las limitaciones de la prevención terciaria, son medidas a muy largo plazo. Los programas de prevención primaria para las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, comenzaron a mostrar beneficio tras décadas de trabajo a través de la educación y políticas sociales y en el caso de la prematuridad los esfuerzos deberán ser mayores debido a que la magnitud del problema está subestimado por el público general.

1.3.1.1. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE GESTACIONES MÚLTIPLES

Las políticas destinadas específicamente a la reducción del número de embriones transferidos en las técnicas de reproducción asistida, puestas en marcha a mitad de los años 90 en Europa, EEUU y Australia, han demostrado ser una medida eficaz para la disminución de las gestaciones múltiples (sobre todo las de más de 2 fetos) y la consecuente reducción del parto prematuro asociado. La tasa de gestaciones triples o de mayor número de fetos, se redujo en un 50% en EEUU entre 1996 y 2003 (20).

1.3.1.2. DISMINUCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE INSTRUMENTACIÓN UTERINA PRE-CONCEPCIONALES

Aumentar la conciencia profesional sobre la evidencia de que las técnicas de instrumentación uterina como los legrados (21,22) y las conizaciones (23,24), aumentan el riesgo de parto prematuro, podría influir en la toma de decisiones de estos procedimientos y restringir su uso a los casos estrictamente necesarios.

1.3.1.3. INSTAURACIÓN DE CONDICIONES LABORALES ÓPTIMAS

A mitad de los años 90 en Europa comenzaron a instaurarse políticas sociales para mejorar las condiciones de trabajo de las gestantes como la exención de los turnos de noche o la protección de ciertos riesgos laborales (25). Los resultados de éstas, fueron presentados en el estudio EUROPOP (European programme of occupational risks and pregnancy outcome)(26), en el que se concluía que no existe relación entre el parto prematuro y el empleo, pero sí que éste se ve aumentado en las mujeres que trabajan más de 42 horas semanales (odds ratio [OR] 1,33, intervalo de confianza [IC]95% 1,1–1,6) o las que estaban más de 6 horas diarias de pie (OR 1,26, IC95% 1,1–1,5). Otro estudio realizado en EEUU demostró que el riesgo de parto pretérmino se ve aumentado en un 50% en las mujeres que trabajan de noche frente a las que trabajan durante el día (27). Así pues parece que la adecuación de la actividad laboral de las gestantes es una medida que podría colaborar a la reducción del parto pretérmino.

1.3.1.4. INTERVALO ENTRE GESTACIONES APROPIADO

Los intervalos intergenésicos cortos se asocian a un riesgo aumentado de parto pretérmino. Según un estudio observacional con un gran tamaño muestral (971.211 mujeres), los intervalos de menos de 6 meses y los de entre 6 y 11 meses después de un parto de hijo vivo, mostraron un aumento de riesgo ajustado de 1,71 (IC95% 1,65–1,78) y 1,20 (IC95% 1,16–1,24) respectivamente, comparados con los intervalos de entre 18 y 23 meses. El mismo estudio demostró que los intervalos entre gestaciones de más de 60 meses, también se asocian a un riesgo aumentado de parto pretérmino (OR 1,26, IC95% 1,24–1,32) (28).

1.3.1.5. SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

- Los suplementos de ácido fólico son una medida eficaz en la prevención de complicaciones neonatales (defectos de tubo neural) pero su papel sobre el parto pretérmino aún no está claro. En el año 2014 se publica una revisión de estudios observacionales (29) que sugiere una discreta reducción del parto pretérmino con los suplementos pre-concepcionales de ácido fólico. Recientemente, abril 2016, se ha publicado un meta-análisis (30) que evalúa su eficacia para prevenir el parto pretérmino: se incluyen 5 ensayos clínicos, con gestaciones únicas sin antecedentes de parto prematuro (5.332 mujeres), a quienes aleatorizaron a placebo vs. suplementos de ácido fólico. Las mujeres que recibieron los suplementos tuvieron la misma tasa de parto pretérmino que el grupo control (parto <37 SEG: 22,6% vs. 22,9%; riesgo relativo [RR] 0,99, IC95% 0,82-1,18 y parto <34 SEG: 7,1% vs. 8,7%; RR 0,77, IC95% 0,55-1,09) y tampoco encontraron diferencias estadísticas en cuanto a los resultados neonatales.
- Calcio y vitaminas C y E: aunque como ya se ha señalado previamente, la preeclampsia es una de las causas que produce parto pretérmino (de tipo inducido), los suplementos de calcio y vitaminas que parecen disminuir la incidencia de esta patología no han demostrado reducir el riesgo de parto prematuro. Una revisión de la Cochrane en 2015 (31), que incluye 23 estudios con un total de 18.587 pacientes, concluye que no existe efecto significativo entre la suplementación con calcio y el riesgo de parto <37 SEG (RR 0,86, IC95% 0,70-1,05) o en <34 SEG (RR 1,04, IC95% 0,80-1,36). Tampoco demostraron diferencias en cuanto al peso fetal entre los dos grupos de tratamiento (RR 0,93, IC95% 0,81-1,07).
- Sí que han demostrado reducir el parto pretérmino en países de baja renta el aumento de la ingesta proteica (32), y los suplementos de zinc (33) y magnesio. Este último también ha demostrado reducir la incidencia de bajo peso al nacer (34).
- Vitamina D: un reciente meta-análisis publicado en febrero del 2017, sugiere que el déficit de vitamina D en las gestantes (< 50nmol/L de 25-OHD) se asocia a un aumento de riesgo de parto prematuro y que el suplemento materno de vitamina D por vía oral durante la gestación podría disminuirlo. Se trata de un meta-análisis que incluye 18 estudios observacionales y 6 ensayos clínicos, cuyos autores concluyen que parece existir relación

1. Introducción

pero que hacen falta más estudios para definir las dosis de los suplementos y para decidir desde que momento de la gestación estarían indicados (35).

1.3.1.6. CESE DE CONSUMO DE TABACO

Debido a la relación existente entre el tabaco y el bajo peso fetal, y siendo el crecimiento intrauterino retardado otra de las causas del parto prematuro inducido, parece que el cese del consumo de tabaco es una medida que puede contribuir a la disminución del parto pretérmino (36). Una revisión de la Cochrane (37) apunta que los programas de intervención sobre el tabaco entre las gestantes reducen con éxito la incidencia de parto pretérmino (OR 0,84, IC95% 0,72–0,98). Pero aquí hay que destacar que a pesar de la reducción del consumo de tabaco en las últimas dos décadas, las cifras de parto prematuro no han disminuido o se han mantenido estables.

1.3.1.7. CUIDADO PERIDONTAL

Las enfermedades peridontales y su empeoramiento durante el embarazo se asocian a un aumento de parto prematuro (38,39), aunque su causalidad no está del todo definida (probable transmisión hematógena de gérmenes) y por este motivo, la mejora del cuidado bucal sería una intervención eficaz para la reducción de la prematuridad. Sin embargo, los estudios aleatorizados al respecto, que comparan mujeres a las que se les trataba su enfermedad peridontal y otras a las que no, no han podido demostrar reducción de la prematuridad (40,41).

1.3.1.8. BACTERIURIA

El screening y tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática que afecta entre un 5 y un 10% de las gestantes, demostró prevenir la pielonefritis y reducir la tasa de parto prematuro (42,43). Su protocolo de screening y tratamiento lleva en marcha desde los años 80-90, siendo una de las primeras medidas de prevención primaria del parto pretérmino. Sin embargo, un reciente estudio de cohortes prospectivo, no ha podido confirmar la asociación entre la bacteriuria y el parto pretérmino en gestaciones únicas (OR 1,5, IC95% 0,6-3,5) (44).

1.3.1.9. INFECCIONES VAGINALES Y ENDOCERVICALES

Las infecciones y colonizaciones vaginales y del endocervix se han asociado desde los años 90 al parto prematuro (45). En 2007, *Leitich et al.* realizan un meta-análisis (46) con más de 30.000 pacientes en 32 estudios y establece que la vaginosis bacteriana duplica el riesgo de prematuridad (OR 2,16, IC95% 1,56-3,00), de aborto tardío (OR 6,32, IC95% 3,65-10,94) e infección materna (OR 2,53, IC95% 1,26-5,08). Existe también evidencia de que la flora intermedia se asocia al parto pretérmino (47,48) y además se han identificado otros gérmenes endocervicales que se relacionan con parto prematuro como *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (49,50).

A pesar de encontrarse esta relación entre los gérmenes vaginales y endocervicales con el parto prematuro, existen evidencias contradictorias frente a la utilidad del tratamiento antibiótico, probablemente debido a la heterogeneidad de los estudios y su gran variabilidad metodológica. En el año 2011 se publicó un meta-análisis (51) que asociaba el tratamiento con clindamicina a una reducción significativa del parto pretérmino (RR: 0,60; IC95%: 0,42 - 0,86) y posteriormente en 2013 una revisión de la Cochrane (52) menciona que al igual que otros programas de cribado, la edad gestacional es crítica ya que parece que el tratamiento administrado antes de las 22 SEG puede ofrecer reducción de parto pretérmino y aborto tardío, mientras que su tratamiento posterior a las 22 SEG no ha supuesto beneficio.

Por estos motivos existe ahora la tendencia de realizar cribado de infecciones vaginales durante el primer trimestre en las pacientes de riesgo (antecedentes de parto prematuro) o incluso a nivel poblacional, aunque no existen todavía recomendaciones claras por parte de las sociedades científicas.

1.3.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria consiste en la utilización de medidas diagnósticas y/o de detección de factores de riesgo (apartados 1.3.2.1 y 1.3.2.2.) y el uso de terapias en esas gestantes de riesgo de presentar un parto pretérmino (apartados 1.3.2.3., 1.3.2.4. y 1.3.2.5.).

Hasta ahora, la mayoría de los esfuerzos han ido dirigidos sobre pacientes con antecedentes de parto prematuro espontáneo previo. Desafortunadamente, la mayoría de los partos pretérminos aparecen en mujeres sin antecedentes, por lo que sigue existiendo la necesidad de desarrollar un sistema efectivo de screening y estrategias terapéuticas para su prevención en mujeres sin antecedentes de prematuridad.

1.3.2.1. MEDICIÓN DE LONGITUD CERVICAL

Desde 1990 se han publicado muchos trabajos que describen la medición ecográfica del cérvix (cervicometría) a partir de las 16 SEG, como método de cribado poblacional efectivo de parto espontáneo (PE).

Iams et al. (53) realizaron medición transvaginal del cérvix entre las 24 y 28 SEG a 2.915 pacientes estadounidenses sin seleccionar, demostrando una relación inversamente proporcional entre la longitud del cérvix y el riesgo de parto prematuro. En gestaciones únicas una cervicometría <25mm corresponde al percentil 10 de la población y se asocia a un riesgo de parto prematuro del 20-25%; con una cervicometría <20mm, percentil 3, el riesgo aumenta al 50%.

En 1998 hubo dos publicaciones al respecto: *Heath et al.* (54), realizaron medición del cérvix a gestaciones únicas a las 23 SEG, confirmando que el 90% de los partos prematuros por debajo de las 28 SEG y el 60% de los partos por debajo de las 32 SEG, se daban en pacientes con cervicometrías ≤ 15 mm. *Sonek et al.* (55) publicaron una revisión sobre la ecografía cervical en el útero grávido, afirmando que la medición transvaginal es más fiable y reproducible y se trata de una herramienta útil para diagnosticar la incompetencia cervical, evaluar a las pacientes de riesgo de parto prematuro y a aquellas que están con sospecha clínica de amenaza de parto pretérmino. Además sugiere que tal vez, la cervicometría transvaginal llegue a convertirse en un buen sistema de cribado poblacional para identificar mujeres de riesgo de parto pretérmino.

En 2003, *Honest et al.* (56) realizaron una revisión sistemática; incluyeron 46 artículos publicados con un total de 31.577 mujeres, 33 de los cuales estaban realizados en pacientes asintomáticas y 13 de ellos en pacientes con algún síntoma. Comparando los estudios mediante likelihood ratio demostraron que la ecografía cervical transvaginal es útil para identificar a las mujeres que tienen un alto riesgo de parto prematuro, aunque había gran variedad respecto a la edad gestacional en el momento del cribado y la definición de cérvix corto. Los criterios más comúnmente utilizados eran: la realización del cribado en la 20 SEG y considerar cuello uterino acortado a los $\leq 25\text{mm}$.

Nicolaides et al. han publicado varios estudios, incluyendo 40.995 gestaciones únicas (57) y 1.163 gestaciones múltiples (58) a las que realizaron medición de la longitud cervical entre la 22 y 24 SEG, confirmando la relación inversamente proporcional que existe entre la longitud cervical y el riesgo de parto pretérmino. Describieron que en gestaciones únicas el 28% de los partos antes de las 34 SEG ocurrieron en el grupo de pacientes con cervicometrías entre 1 y 15mm, y el 21% en pacientes con cervicometrías entre 16 y 25mm.

En el 2008, *Celik et al.* (59) evaluaron la utilidad de diferentes combinaciones de longitud cervical con los antecedentes obstétricos y factores demográficos maternos, para estimar el riesgo de parto prematuro espontáneo. Realizaron un estudio prospectivo observacional durante 8 años incluyendo un total de 58.807 gestaciones únicas a las que les realizaron la cervicometría entre las 20 y las 24+6 SEG. Mediante análisis de regresión logística demostraron que el mejor factor predictor del parto pretérmino es la longitud cervical y que éste mejora añadiéndole la historia obstétrica previa. Por lo tanto, la sensibilidad del screening de parto prematuro aumenta con la combinación de la cervicometría y los antecedentes obstétricos maternos.

La Cochrane Database publica en 2009 una revisión sistemática (60) en la que *Berghella et al.* confirman la relación inversamente proporcional entre la longitud cervical y el parto prematuro. Como conclusiones manifiestan que no encuentran suficiente evidencia para la instauración de cribado poblacional ya que no existen protocolos claros de actuación frente al hallazgo de cérvix corto. Recomiendan la realización de estudios al respecto que analicen poblaciones específicas de manera independiente (gestaciones únicas y gemelares, pacientes asintomáticas y sintomáticas), que informen de los resultados maternos y fetales y que incluyan análisis de coste efectividad.

1. Introducción

Siguiendo estas recomendaciones, *Crane et al.* evalúan el riesgo de parto pretérmino en función de la longitud del cuello cervical (61) en población específica. Se trata de un estudio retrospectivo en el que identifican pacientes a las que se les realizaron cervicometría en la gestación actual y en la previa. Son pacientes de riesgo de parto pretérmino (por antecedentes de parto pretérmino previo, conización cervical o malformación uterina) que dividen en 3 grupos: 1) cérvix largo en gestación previa y parto a término, 2) cérvix corto en gestación previa y parto a término y 3) cérvix corto en gestación previa y parto pretérmino. Los autores señalan que las pacientes que presentaron cérvix corto en gestación previa tienen riesgo aumentado de presentarlo corto de nuevo en la gestación actual pero no tienen mayor riesgo de parto pretérmino. En cambio, las pacientes que presentaron parto pretérmino en gestación previa, son las que tienen para su gestación actual un aumento de riesgo significativo de parto pretérmino, amenaza de parto prematuro y necesidad de tratamiento con corticoides para la maduración pulmonar fetal.

También en el año 2011, *Werner et al.* (62) diseñaron un modelo analítico para determinar si la medición sistemática del cérvix en gestaciones únicas durante el 2º trimestre se trataba de una estrategia coste eficiente. Comparando los costes de las 2 estrategias (no medición del cérvix frente a medición del cérvix en eco del 2º trimestre y tratamiento con progesterona a las gestantes de cuello corto) predicen que la instauración del sistema de cribado, ahorraría potencialmente dinero, muertes fetales y secuelas neurológicas; por cada 100.000 mujeres cribadas se llegarían a ahorrar 12 millones de dólares y 22 casos de muertes neonatales y secuelas de tipo neurológico. Así pues, *Werner et al.* concluyen afirmando que el cribado universal de la cervicometría por vía transvaginal en pacientes de bajo riesgo, parece ser una estrategia coste efectiva.

De esta manera, en el año 2011, momento en el que diseñamos nuestro ensayo clínico, la medición ecográfica transvaginal de la longitud cervical antes de las 24 SEG, apuntaba a convertirse en método de screening para identificar mujeres de riesgo de parto pretérmino.

Durante los últimos años se ha creado bastante controversia a la hora de recomendar la cervicometría como programa de cribado poblacional, dado que la incidencia del cérvix acortado es muy baja. En 2013, *Facco et al.* (63) publican un estudio observacional de cohortes con tres grupos de seguimiento: nulíparas, multíparas con antecedentes de parto pretérmino y multíparas sin parto pretérmino. Los autores demostraron una relación inversamente proporcional entre la longitud cervical y el parto prematuro para todos los grupos, pero una

baja incidencia de cérvix $\leq 15\text{mm}$: 2,1% en las nulíparas, 0,93% en las multíparas sin antecedentes de parto prematuro previo y 3,4% en las de riesgo. Por este motivo, aunque el cérvix corto aumente de manera significativa la incidencia de parto prematuro (en multíparas de bajo riesgo es de un 10,5 % y en las mismas con cuello acortado aumenta al 25%) para identificar una paciente de riesgo hace falta realizar screening a un gran número de pacientes:

- a 167 pacientes con antecedentes de parto pretérmino previo.
- a 344 nulíparas.
- y a 1.075 multíparas de bajo riesgo.

También, *Orzechowski et al.*, en 2014, señalaron la baja incidencia de cérvix corto en población general. Publicaron que de 1.569 gestaciones únicas a las que realizaron cervicometría vaginal entre la 18 y 24 SEG, sólo 17 de ellas, es decir un 1,1% presentaron el cérvix $\leq 20\text{mm}$ (64).

Pero a pesar de que la incidencia es baja, durante el año 2016 se han publicado varios artículos que recomiendan la instauración del cribado poblacional de la cervicometría como estrategia de prevención de parto prematuro. *Son et al.*, compararon las tasas de prematuridad antes y después de la instauración en 2011 en Chicago del programa de cribado (65), que identifica pacientes con cérvix corto a las que se administra tratamiento con progesterona o cerclaje. Demostraron una reducción estadísticamente significativa del parto <37 SEG (6,7% vs. 6,0%), del <34 SEG (1,9% vs. 1,7%), y del <32 SEG (1,1% vs. 1,0%). Esta disminución se debe fundamentalmente a reducción del parto pretérmino espontáneo (no el medicamento indicado). Los autores concluyen que aunque la incidencia de cérvix $\leq 25\text{mm}$ es baja (0,89%), la implementación del cribado en pacientes sin antecedentes de riesgo se asocia a una disminución de las tasas de prematuridad.

En julio 2016 se publicó en el American Journal Obstetrics and Gynecology (AJOG) (66) un estudio que compara la estrategia de cribado universal frente a la estrategia de cribado exclusivo en pacientes de riesgo, frente al no cribado. Examinando los costes, las probabilidades y estimaciones de utilidad a partir de la literatura publicada, calcula los ratios de coste efectividad para cada estrategia. Los autores demostraron que tanto el cribado exclusivo en pacientes de riesgo como el cribado universal, son menos costosos que el no cribado. En EEUU la instauración del cribado universal supondría la realización de 2,19 millones de ecografías vaginales más que si sólo se cribara a las pacientes con antecedentes de parto prematuro; pero esto evitaría 913 partos <35 SEG y 63 muertes neonatales. El análisis concluye que aunque el coste es mayor, los beneficios de salud adicionales del cribado universal, son

1. Introducción

coste eficientes, por lo que los autores recomiendan la medición del cérvix poblacional como estrategia coste eficiente para prevenir el parto prematuro.

En diciembre 2016, se publica otro estudio de coste efectividad (67) que analiza si estaría justificada la instauración de un cribado universal en una población con baja incidencia de parto prematuro, concluyendo que debido a que la prematuridad genera tantos costes, la medida rutinaria del cérvix en el segundo trimestre estaría justificada.

En el caso de gestaciones gemelares, existe también bibliografía al respecto que valida la relación entre la longitud cervical y el parto prematuro (68,69), recomendando que se realice la primera medición antes de las 18 SEG. En este grupo, la medición de la longitud del cérvix en el segundo trimestre también se está instaurando como método de cribado efectivo. Según una reciente publicación de enero 2017 (70), el percentil 5 de la cervicometría de las gestantes gemelares, que correspondería a 24mm, se convierte en un test diagnóstico con un alto valor predictivo negativo (VPN 91,4%) y un bajo valor predictivo positivo (VPP 41,7%).

Por último, me gustaría destacar un artículo de opinión en el AJOG (71), en el que los autores definen la medición ecográfica transvaginal del cérvix en el segundo trimestre como método de cribado poblacional que se ajusta a los criterios definidos en 1968 por *Wilson y Jungner* (72) según los que se rige la OMS, para seleccionar los programas de cribado (prevención secundaria).

La tabla 3 nos muestra las características de la cervicometría universal que la convierten en un buen programa de cribado poblacional.

Tabla 3: Comparación del screening universal de cervicometría en segundo trimestre con criterios clásicos de screening definidos por WILSON y JUNGER en 1968.

CRITERIOS	SCREENING UNIVERSAL DE CERVICOMETRÍA
1.- La enfermedad a detectar debe ser potencialmente grave o constituir un importante problema de salud.	1.- La prematuridad se asocia a más de un millón de muertes neonatales anuales.
2.- Debe existir un tratamiento oportuno y adecuado para dicha condición.	2.- La progesterona vaginal (PGv) es un tratamiento probado para la prevención de parto pretérmino en gestaciones únicas con cérvix corto.
3.- Facilidad de diagnóstico y tratamiento disponible.	3.- Las gestantes reciben una ecografía morfológica fetal entre la 18-24 SEG a la que se puede añadir una ecografía transvaginal.
4.- Debe haber fase detectable de enfermedad preclínica o período de latencia.	4.- Un cérvix corto es un marcador de riesgo de parto pretérmino.
5.- Debe existir un test diagnóstico apropiado, que sea una prueba con suficiente y probada validez (medido por su sensibilidad, especificidad y valores predictivos).	5.- La ecografía transvaginal es un test validado y fiable para medir la longitud del cérvix.
6.- El test diagnóstico debe ser relativamente sencillo, fácil de realizar y ser aceptable para la población.	6.- La cervicometría transvaginal es un test sencillo, fácilmente reproducible y aceptado por más del 75% de las gestantes.
7.- La historia natural de la enfermedad debe ser conocida.	7.- El acortamiento cervical ecográfico precede a los cambios cervicales detectables por exploración digital y a las contracciones uterinas detectables.
8.- Debe definirse claramente a quién se considera enfermo o a quién tratar como paciente	8.- Cérvix < 20mm a las 24 semanas en gestaciones únicas, es actualmente la indicación aceptada para tratamiento.
9.- El coste de la detección (incluyendo diagnóstico), no debe ser desproporcionado en relación con el gasto sanitario en general.	9.- Varios estudios han confirmado el coste-efectividad de la instauración del programa de cervicometría transvaginal universal.
10.- La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no un «proyecto» de corta duración o por una vez.	10.- La prevención de la prematuridad es un proceso continuo, ya que no se puede erradicar con un tratamiento o medida puntual como una vacuna.
Fuente: tabla modificada de Khalifeh&Berghella, AJOG, 2015.	

Como conclusión, la cervicometría transvaginal en el segundo trimestre es el mejor predictor actual de riesgo de parto pretérmino y distintas sociedades científicas insisten en su realización en pacientes con antecedentes de parto prematuro: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) y Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Además su realización como método de cribado poblacional está propuesta (73) y se ha comenzado a instaurar en muchos centros a nivel

1. Introducción

mundial. En EEUU, dos tercios de las instituciones que tienen programas de medicina materno fetal tienen implantado a fecha actual la cervicometría universal en el segundo trimestre como parte de las exploraciones habituales (71).

1.3.2.2. MARCADORES BIOQUIMICOS

Desde hace décadas se están tratando de identificar marcadores bioquímicos de riesgo de parto prematuro en líquidos biológicos, entre los cuales se encuentra el líquido amniótico, la orina, el moco cervical, las secreciones vaginales, el plasma y la saliva.

En la actualidad los 2 más utilizados se identifican en la secreción cervicovaginal y son:

1. Fibronectina Fetal (fnF): es una glicoproteína adhesiva producida en los tejidos fetales así como en ciertos tumores malignos. Forma parte de la matriz extracelular de la barrera materno-fetal; desde el momento de la fusión de la decidua con las membranas fetales los niveles de fnF en las secreciones cervicovaginales son casi indetectables, y su identificación indica una disrupción de la matriz extracelular ya sea por causa mecánica, inflamatoria o infecciosa. En el año 1991, *Lockwood et al.* (74) fueron los primeros en señalar que la identificación de altas concentraciones de fnF en secreciones cervicovaginales, se asociaba al parto pretérmino.

La toma de la muestra es rápida y sencilla; se realiza mediante la colocación de un espéculo y dejando saturar el hisopo en el fornix vaginal posterior durante 10 segundos. Posteriormente se introduce en una solución y mediante un test rápido, se dispone del resultado en pocos minutos. La realización del test no se recomienda si la paciente ha mantenido relaciones sexuales en las últimas 48 horas o en presencia de sangrado vaginal, ya que aumenta la posibilidad de falsos positivos dando una inadecuada estimación de riesgo.

Existen 2 test diferentes: *detección de Fibronectina Fetal* que es un test cualitativo cuyo resultado es negativo o positivo y *Quantitative fetal fibronectin (QfFN)*, test cuantitativo desarrollado posteriormente y con mejor poder de predicción.

Según las últimas revisiones y meta-análisis publicados al respecto (75–77), la detección de fnF:

- No ha demostrado utilidad clínica en gestantes sin factores de riesgo de parto prematuro (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo muy bajos).
- Tampoco en mujeres asintomáticas.
- Ni en gestaciones únicas con síntomas de amenaza de parto prematuro. Su detección no ha demostrado reducir la tasa de prematuridad ni mejorar el resultado perinatal, pero sí se ha asociado a mayor coste (alrededor de 150 \$), aunque al ofrecer un alto valor predictivo negativo puede ayudar a la toma de decisiones por parte del clínico.

A fecha de hoy el único protocolo de uso de fnF que ha demostrado reducir la tasa de parto prematuro es en mujeres con contracciones y cervicometrías entre 20-29mm (78).

2. Proteína alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1): es una proteína sintetizada por las células de la decidua y que en condiciones normales se encuentra en muy bajas concentraciones en las secreciones cervicovaginales. La disrupción de la interfase coriodecidual producida por las contracciones favorece la fuga de la PAMG-1 a las secreciones vaginales.

Los primeros autores en sugerir su asociación al parto prematuro, y su uso como test de identificación de mujeres de riesgo, fueron *Kekki et al.* (79) en el año 2001 desde cuando ha habido muchas publicaciones al respecto.

En comparación con la Fibronectina Fetal parecen existir algunas ventajas: sus resultados no parecen verse afectados por las relaciones sexuales previas o la contaminación de la muestra con orina, además es una prueba más barata, que no precisa de la colocación del espéculo y con mayor rapidez del resultado. La toma de la muestra se hace mediante un hisopo vaginal e introduciendo el mismo en una solución con la que se realiza test rápido cualitativo (mediante técnicas de inmunoensayo).

Debido a la rápida extensión de uso de PAMG-1 en muchos países, *Conde-Agudelo et al.* manifiestan que es oportuna y necesaria la realización de una evaluación crítica de su rendimiento. En enero del 2016 publican un meta-análisis que incluye más de 10.000 pacientes

1. Introducción

(80) y cuyos resultados nos informan de que PAMG-1 tiene un bajo valor predictivo del parto <34 y <37 SEG entre 7-14 días posteriores al test, tanto en mujeres sintomáticas como asintomáticas y no existe suficiente evidencia como para recomendar su uso rutinario, aunque parece que un resultado negativo del test nos es útil para identificar a las pacientes con episodio agudo de amenaza de parto prematuro que no llegan a desencadenar parto en las siguientes 48 horas, y así evitar ingresos, traslados de hospital y procedimientos innecesarios. Los autores recomiendan la realización de estudios prospectivos que evalúen la predicción de la PAMG-1 para identificar el parto entre 2-7 días posteriores al test en mujeres sintomáticas, sobre todo las que tienen cervicometrías por debajo de 30mm.

1.3.2.3. PROGESTERONA

La progesterona es una hormona esteroidea clave durante la gestación ya que juega un papel fundamental en el proceso de maduración del cérvix. Su modo de acción para la prevención de la prematuridad sigue sin ser bien comprendido pero parecer estar mediado por diferentes mecanismos, incluyendo la regulación de la matriz extracelular (81–83), su efecto relajante sobre las fibras miométriales (que mantienen su inactividad) (84,85) y por su efecto antiinflamatorio que atenúa el estado proinflamatorio asociado al inicio del trabajo de parto (86,87).

La mayoría de los estudios sobre el uso de la progesterona para la prevención del parto prematuro, se han realizado utilizando dos moléculas distintas con dos vías de administración diferentes: la intramuscular (IM) en formulación de *17 hidroxiprogesterona caproato* (17P) y la vaginal en formulación de *progesterona micronizada*.

Aunque a día de hoy las indicaciones y ventajas clínicas en su uso para la prevención de la prematuridad de ambas formulaciones siguen sin estar bien definidas, a nivel farmacológico se ha demostrado una mayor concentración plasmática de progesterona con el uso intramuscular, frente a una mayor concentración tisular uterina con el uso vaginal (88). Además, parece que el efecto antiinflamatorio de la progesterona sólo lo proporciona su administración vaginal (89). Dada la heterogeneidad de las etiologías del parto prematuro, la vía de administración podría ser relevante para algunas circunstancias clínicas específicas, quedando aquí abierta un área de investigación como sugiere *Goodnight* (90).

La progesterona ha demostrado un perfil de seguridad favorable tanto materno como fetal basado en su extenso uso durante el primer trimestre en el campo de la fertilidad y en análisis secundarios de seguridad de los ensayos clínicos (en el contexto de uso de prevención de prematuridad). No se ha asociado a malformaciones fetales ni a retrasos del desarrollo infantil (91,92) ni a aumento de complicaciones obstétricas (93). En el caso de la administración IM de 17P, los efectos adversos más comunes son el dolor en el lugar de la administración (hasta 35%) y la hinchazón local (17%).

Actualmente en España no existe ninguna formulación de progesterona autorizada para la prevención del parto prematuro, y comercializada sólo disponemos de la progesterona micronizada, por lo que aunque vamos a tratar brevemente la aplicación clínica de la 17P, es importante reseñar que hoy en día sólo disponemos de PGv.

17 hidroxiprogesterona caproato

La primera referencia de la 17P como tratamiento para la prevención de la prematuridad, la realizó *Keirse* en el año 1990. Publicó un meta-análisis que analizaba el uso de este gestágeno durante la gestación, demostrando que aunque no tenía efecto sobre la prevención de los abortos espontáneos sí que sugería un efecto de prevención de la prematuridad y de los recién nacidos de bajo peso.

En 2003, *Meis et al.*, publicaron un ensayo clínico doble ciego (94) comparando la administración de 17P frente a placebo en mujeres con antecedentes de parto pretérmino (<37 SEG). 350 pacientes recibieron dosis intramusculares de 250mg de 17P frente a 153 mujeres que recibieron placebo intramuscular. Los autores manifestaron eficacia del tratamiento con 17P: su administración redujo significativamente el parto antes de la 37 SEG (36,3% en el grupo de tratamiento frente a 54,9% en grupo placebo; RR 0,66), el parto <35 SEG (RR 0,67) y el parto <32 SEG (RR 0,58). Además los neonatos del grupo de tratamiento tuvieron menores tasas de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y necesidad de ventilación mecánica.

Desde febrero del año 2011, la 17P está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y a fecha actual su indicación es para la prevención del parto espontáneo en gestaciones únicas con antecedentes de parto pretérmino previo.

1. Introducción

En el año 2012, *Grobman et al.* publican un ensayo clínico aleatorizado para ver si el uso de la 17P es útil para la prevención de parto prematuro en gestantes con cérvix corto (95). Aleatorizan 657 nulíparas con cérvix <30mm a dos grupos de tratamiento, con inyecciones intramusculares de 17P vs. placebo, sin encontrar diferencias respecto al parto en <37SEG. Parece así pues que el uso de la 17P funciona para la prevención en mujeres con antecedentes de parto prematuro pero no para las pacientes con cérvix corto.

Progesterona VAGINAL

Los primeros estudios publicados del uso de la progesterona vaginal fueron diseñados con objetivo de demostrar su eficacia para la prevención del parto prematuro en mujeres con historia previa de prematuridad (96) y no pudieron encontrar diferencias entre la administración de placebo y progesterona.

De Franco et al. realizaron un análisis secundario de eficacia de la progesterona vaginal (gel de 90mg) en sus pacientes con cérvix corto (97). Identificaron que 46 pacientes de las 313 presentaban una cervicometría menor de 28mm a las 28 SEG y de éstas, 19 recibieron progesterona y 27 placebo. La tasa de prematuridad por debajo de 32 SEG fue significativamente inferior en el grupo de progesterona que en el de las que recibieron el placebo (0% vs. 29.6%, $p=0,014$).

En el año 2003, *Fonseca et al.*(98) publican un estudio de administración de PGv a pacientes de alto riesgo de parto prematuro, definiendo éstas como aquellas pacientes con historia de parto prematuro previo, malformación uterina o presencia de cerclaje cervical profiláctico (98). Un total de 142 pacientes fueron aleatorizadas a 2 grupos de tratamiento: 100mg/día de PGv o placebo demostrando una disminución de las contracciones uterinas (23,6% vs. 54,3% respectivamente; $p<0,05$), del parto <37 SEG (13,8% vs. 28,5%, respectivamente; $p<0,05$) y de los partos <34 SEG (18,5% vs. 2,7%; $p<0,05$).

De nuevo *Fonseca et al.*, en 2007, publican otro ensayo clínico(99) donde aleatorizaron a 250 pacientes de entre 20 y 24 SEG y cervicometría ≤ 15 mm a recibir 200mg/día de PGv frente a placebo. Se demostró una reducción estadísticamente significativa del 44% de riesgo de parto prematuro espontáneo por debajo de las 34 SEG (RR 0,56, IC95% 0,36-0,86) y una reducción no significativa de hasta 41% de morbilidad neonatal (RR 0,59, IC95% 0,26-1,25).

Durante los años 2008 y 2009 se publican dos revisiones sistemáticas (100,101) que analizan el uso de la progesterona para prevenir complicaciones en gestaciones de riesgo. Los autores de ambas revisiones apuntan a la eficacia de la progesterona y recomiendan más estudios al respecto.

En el año 2011, *Hassan et al.* publican otro ensayo clínico (102) en el que aleatorizan a 458 gestantes de entre 19 y 23 SEG y con cérvix corto (entre 10 y 20mm) a gel vaginal de progesterona o a placebo, tratamiento que mantuvieron hasta las 36 SEG. Demostraron con significación estadística en este estudio, un 45% de reducción de partos antes de las 33 SEG (8,9% vs. 13,1%), un 50% de reducción de los partos antes de las 28 SEG (5,1% vs. 10,3%) y un 47% de reducción de neonatos con peso bajo (6,4% vs. 13,6%) en el grupo de tratamiento con PGv.

En el año 2012, *Romero et al.*, publican un meta-análisis sobre el uso de PGv (93) en el que evalúa su eficacia para prevenir el parto pretérmino en pacientes asintomáticas con cérvix corto en el segundo trimestre. Un total de 775 mujeres (723 gestaciones únicas y 52 gestaciones gemelares) y 827 neonatos (723 de gestaciones únicas y 104 de gestaciones gemelares) de 5 ensayos clínicos aleatorizados fueron incluidos. Como resultado principal demuestra que el tratamiento con PGv se asocia a una reducción estadísticamente significativa del 42% de la tasa de parto <33 SEG. Y como resultados secundarios reducción significativa de:

- Riesgo de parto prematuro <28 SEG, < 30 SEG, <34 SEG y <35 SEG.
- Peso < 1.500gr (8,8% vs. 16,5%).
- Necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal (20,7% vs. 29,1%).
- Distress respiratorio (6,1% vs. 12,5%).
- Necesidad de ventilación mecánica (8,5% vs. 12,3%).

Cabe destacar que la reducción del parto prematuro y de la mortalidad y morbilidad neonatal fue demostrada tanto en el grupo de las pacientes sin antecedentes de prematuridad (RR, 0,60; IC95%, 0,39–0,92) como en el que habían presentado al menos un parto pretérmino previo (RR, 0,54; IC95%, 0,30–0,98).

Además un sub-análisis de los datos (agrupando los resultados en función de la longitud cervical) sugiere que no hay diferencias del beneficio de la PGv en función de la cervicometría;

1. Introducción

las de entre 21-25mm y las de <10mm no revelan diferencias significativas frente a las cervicometrías entre 10-20mm, demostrando así su eficacia en todos los subgrupos.

En el año 2013, la Cochrane publica una revisión sobre el uso de progesterona en mujeres consideradas de riesgo (103), que incluye mujeres con cérvix corto, antecedentes de parto prematuro previo, gestaciones múltiples y amenazas de parto prematuro. Con respecto a las gestantes con antecedentes de parto prematuro en gestación previa, esta revisión confirma una reducción significativa de las siguientes variables: Mortalidad perinatal (RR 0,50), riesgo de parto prematuro <34 SEG (RR 0,31), riesgo de parto < 37SEG (RR 0,55), peso <2.500gr (RR 0,58), enterocolitis nectrotizante (RR 0,30), ingreso en UCI neonatal (RR 0,24), muerte Neonatal (RR 0,45).

Por otro lado, con respecto a las gestaciones únicas con cérvix corto esta revisión de la Cochrane confirma que la administración de progesterona disminuye el riesgo de parto prematuro <34 SEG (RR 0,64), el riesgo de parto prematuro extremo de menos de 28 SEG (RR 0,59) y no encuentra diferencias sobre la mortalidad ni morbilidad neonatal.

En febrero de 2016, se publica un estudio multicéntrico, the OPPTIMUM study (104), cuyo objetivo principal es demostrar si la administración profiláctica de PGv en pacientes de riesgo, mejora el pronóstico de los recién nacidos a largo plazo. Tras un complicado proceso de selección, eligen 1.228 pacientes consideradas de riesgo (cérvix corto, antecedentes de prematuridad, test de fibronectina +, etc...) a las cuales aleatorizan a 2 grupos de tratamiento: 618 a PGv y 610 a placebo. Los autores evalúan a los niños a los 2 años de vida mediante una serie de escalas cognitivas, sin identificar mejoría en el desarrollo infantil en el grupo de progesterona (escala cognitiva, grupo progesterona 97,3 vs. grupo placebo 97,7; IC95% 2,77 a 1,81). Un comentario a este artículo publicado en The Lancet (105) señala que los éxitos a corto plazo en salud no necesariamente se correlacionan con mejoras en los resultados a largo plazo, y dado que la administración de la PGv tampoco ha demostrado ser dañina para las gestantes ni para sus hijos hasta los 2 años de edad, deja abierta la decisión de uso a los clínicos teniendo en cuenta que existen meta-análisis (93,103) que han demostrado la efectividad de su administración (reduciendo la mortalidad perinatal) en mujeres de riesgo.

En abril 2016, *Conde-Agudelo et al.* publican una revisión sobre las indicaciones clínicas y de salud pública que tiene la administración vaginal de progesterona en pacientes con cérvix corto (106). En la misma se incluyen dos tablas que merece la pena mencionar:

La tabla 4 describe los efectos beneficiosos del uso de la PGv en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ y teniendo en cuenta la prevalencia de cuello corto publicada por *Iams et al.*, un 9%, y *Heath et al.*, un 8%, calcula el número de pacientes necesario a realizar screening (NNS) ecográfico para identificar una con cuello corto y el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para evitar una de las complicaciones asociadas.

Tabla 4: Efecto del uso de progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix corto sobre riesgo de parto prematuro y sobre los resultados neonatales adversos.

RESULTADO	RR (IC95%)	NNS (IC95%)	NNT (IC95%)
Parto prematuro < 35 SEG	0,67 (0,51-0,87)	138 (88-350)	11 (7-28)
Parto prematuro < 34 SEG	0,60 (0,44-0,82)	125 (88-288)	10 (7-23)
Parto prematuro < 33 SEG	0,56 (0,40-0,80)	138 (100-313)	11 (8-25)
Parto prematuro < 32 SEG	0,56 (0,38-0,82)	133 (113-400)	13 (9-32)
Parto prematuro < 30 SEG	0,59 (0,37-0,92)	238 (150-1.213)	19 (12-97)
Parto prematuro < 28 SEG	0,51 (0,31-0,85)	238 (163-763)	19 (13-61)
Distrés respiratorio	0,47 (0,27-0,81)	225 (163-638)	18 (13-51)
Peso neonatal < 1.500gr	0,52 (0,34-0,81)	175 (125-438)	14 (10-35)
Ingreso en UCI neonatal	0,67 (0,50-0,91)	150 (100-575)	12 (8-46)
Muerte o complicación grave	0,59 (0,38-0,91)	225 (150-1.013)	18 (12-81)
Fuente: Tabla modificada de Conde-Agudelo, AJOG, 2016.			

Según estos cálculos, para identificar una gestación única con cuello corto que se beneficiaría del tratamiento con PGv evitando una muerte o complicación neonatal grave, habría que realizar ecografía transvaginal a 225 pacientes. Este dato es muy similar al del programa de detección del Streptococo B Agalactiae (EGB); para evitar una sepsis neonatal por EGB mediante profilaxis antibiótica durante el parto, se debe realizar cultivo vagino-rectal a 250 pacientes.

La tabla 5 compara el uso de PGv en gestaciones únicas con cuello corto a otras intervenciones utilizadas de manera frecuente en obstetricia y medicina perinatal y con ella objetivamos que el uso de PGv compara favorablemente a otras intervenciones obstétricas e incluso el NNT es menor que el de otras intervenciones que utilizamos habitualmente, como el manejo activo del alumbramiento o la administración de sulfato de magnesio en la preclampsia grave.

1. Introducción

Tabla 5: Comparación del uso de progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix corto con otras terapias usadas comúnmente en obstetricia.

INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	RESULTADO A EVITAR	RR (IC95%)	NNT (IC95%)
Sulfato Magnesio	Preclampsia	Eclampsia	0,41 (0,29-0,58)	91 (75-127)
	Parto inminente <34 SEG	Parálisis cerebral	0,69 (0,55-0,88)	52 (31-154)
Aspirina	Todas	Preclampsia	0,90 (0,84-0,97)	167 (104-556)
Manejo activo del alumbramiento	Todas	Hemorragia > 1.000cc	0,34 (0,14-0,87)	65 (48-315)
		Transfusión sanguínea	0,35 (0,22-0,55)	53 (44-76)
Corticoesteroides	Riesgo de parto prematuro	Distress respiratorio	0,66 (0,59-0,73)	11 (9-14)
		Muerte neonatal	0,69 (0,58-0,81)	22 (16-36)
Progesterona Vaginal	Gestaciones únicas y cuello corto	Parto < 33 SEG	0,56 (0,40-0,80)	11 (8-25)
		Muerte o complicación neonatal grave	0,59 (0,38-0,91)	18 (12-81)

Fuente: Tabla modificada de Conde-Agudelo, AJOG, 2016.

Por estos motivos, los autores del artículo de revisión sugieren que el programa de screening universal de la cervicometría en el 2º trimestre y el tratamiento vaginal con progesterona a aquellas gestaciones únicas con cérvix corto, parece relevante para la salud pública, con objetivo de disminuir el parto prematuro y la morbi-mortalidad neonatal asociada.

En septiembre de 2016, se publica en la revista Ultrasound un meta-análisis (107) que incluye también los datos del estudio OPPTIMUM previamente mencionado. Los autores reafirman que el uso de PGv reduce el riesgo de parto prematuro y la morbi-mortalidad neonatal en gestaciones únicas con cervicometría $\leq 25\text{mm}$, sin existir efectos perjudiciales sobre el neurodesarrollo fetal. Así pues, recomiendan la cervicometría universal entre la 18 y 24 SEG para poder identificar a las gestantes con cérvix $\leq 25\text{mm}$ y poder instaurarles tratamiento con PGv.

En enero de 2017 se ha publicado un artículo de revisión sobre la seguridad de la administración de progestágenos en relación con la mortalidad neonatal (108). Los autores sugieren que el tratamiento con progesterona de las gestantes con historia de parto prematuro previo o cérvix corto, no tiene efectos negativos sobre la mortalidad neonatal en gestaciones únicas ni múltiples, y tampoco encuentran diferencias comparando las dos formas de administración (vaginal vs. intramuscular).

Por último dentro de este apartado nos gustaría comentar un estudio español multicéntrico (The PROMISE Study) publicado en marzo de 2016 (109). Su objetivo fue ver si la administración de PGv como tratamiento de mantenimiento después de haber padecido una

APP que precisó ingreso y tratamiento tocolítico, era efectiva en términos de reducción de parto prematuro <34 SEG y <37 SEG. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado con 258 pacientes que compara la PGv frente a placebo, y los autores no encontraron diferencias significativas, por lo que concluyen que la terapia de mantenimiento con PGv tras episodio de APP no es efectiva.

Gestaciones gemelares

Dada la alta prevalencia del parto pretérmino espontáneo en las gestaciones gemelares, el encontrar medidas eficaces para su prevención sería realmente meritorio.

Hasta el momento actual, en los ensayos clínicos aleatorizados del uso de la 17P en gestaciones gemelares (sin tener en cuenta la longitud cervical o seleccionando sólo las de cérvix $\leq 25\text{mm}$) no han demostrado eficacia para la prevención de la prematuridad ni la reducción de morbi-mortalidad neonatal de los gemelos (110,111).

De la misma manera, los ensayos clínicos de uso de PGv en gestaciones gemelares sin seleccionar tampoco demostraron eficacia (112). Pero en el caso de gestaciones gemelares con cérvix corto, según el meta-análisis de *Romero et al.* de 2012 (93), aunque la PGv no pudo demostrar reducción del parto <33 SEG, sí que evidenció reducción de la morbi-mortalidad neonatal combinada (RR, 0,52; IC95%, 0,29–0,93).

En enero de 2015 se publica otro meta-análisis sobre el uso de las diferentes formulaciones de progesterona con resultados similares (113). Se confirma que su uso en gestaciones gemelares sin seleccionar no es eficaz pero apoya el hecho de que su administración a pacientes con cérvix corto mejora los resultados perinatales adversos (RR 0,57; IC95% 0,47–0,70) y anima a desarrollar más ensayos clínicos al respecto.

Un año más tarde se publica un estudio prospectivo aleatorizado en gemelares con cérvix corto (n=250; 125 a placebo y 125 a 400mg de PGv) encontrando una reducción significativa del parto <34 y <32 SEG, reducción de los recién nacidos <1.500gr y reducción de la morbilidad neonatal (114).

Aceptado en enero 2017 en la revista *Ultrasound*, pero aún pendiente de publicación, existe un meta-análisis actualizado sobre los efectos del uso de PGv en gestaciones gemelares con el cérvix corto (Roberto Romero, Conde-Agudelo, Fonseca, Tabor, & Perales, 2017). Se incluyen

1. Introducción

datos de 6 ensayos clínicos con un total de 303 gestaciones múltiples (159 asignadas a tratamiento con progesterona y 144 a placebo o no tratamiento) y sus 606 recién nacidos. Los autores confirman una reducción estadísticamente significativa del parto prematuro por debajo de las 33 SEG (31,4% vs. 43,1%; RR 0,69, IC95% 0,51-0,93). También asocian la administración de PGv a una reducción del parto por debajo de las 35, 34, 32 y 30 SEG (RRs de 0,47 a 0,83), disminución de la mortalidad neonatal (RR 0,53, IC95% 0,35-0,81), del distrés respiratorio (RR 0,70, IC95% 0,56-0,89), de la necesidad de uso de ventilación mecánica (RR 0,54, IC95% 0,36-0,81) y de los recién nacidos con peso menor a 1.500gr (RR 0,53, IC95% 0,35-0,80). Y no se observaron diferencias respecto al neurodesarrollo de estos niños a los 4-5 años de edad.

1.3.2.4. PESARIO

Figura 5: Fotografías pesario tipo Arabin (65/25/32).



El Pesario cervical (figura 5) es un dispositivo flexible de silicona con forma de anillo que se coloca por vía vaginal alrededor del cérvix, y cuya primera referencia de uso data de 1959; *Cross* publica una serie de 13 casos de uso de pesario (“Bakelite ring”) en pacientes con incompetencia cervical, en el que 8 de ellas llegaron a término (116).

En 1963, *Vitsky* publica una serie de casos de 21 pacientes tratadas con pesario cervical (tipo “Smith-Hodge”) (117). Las pacientes habían tenido un total de 83 gestaciones con 24 pérdidas antes de las 24 SEG y un total de 19 hijos vivos (23%). Tras el tratamiento con el pesario, las pacientes tuvieron 21 gestaciones de las cuales hubo: 2 pérdidas fetales entre la 20-24 SEG, 5 partos prematuros, 14 nacidos a término y un total de 18 hijos vivos (86%).

En 1966, *Oster y Javert* publicaron otra serie de casos más grande (118); 29 pacientes que antes del uso del pesario habían tenido 94 gestaciones con sólo un 17% de nacidos a término y un total de 21 hijos vivos (22%) frente a que una vez instaurado el tratamiento hubo 35 gestaciones con un 65% de nacidos a término y un total de 29 hijos vivos (83%).

Bastantes años después, en 1990, *Quaas et al.* publicaron una serie de casos de 107 pacientes alemanas portadoras de pesario cervical entre 1986 y 1988. A 58 de ellas se les ofreció de manera profiláctica como alternativa al cerclaje, 44 por motivos terapéuticos y en 5 pacientes el pesario se insertó como alternativa a la realización de un cerclaje de emergencia. El 92% de estas pacientes parieron pasada las 36 SEG por lo que estos autores recomiendan el uso de pesario cervical como alternativa no invasiva al cerclaje (119).

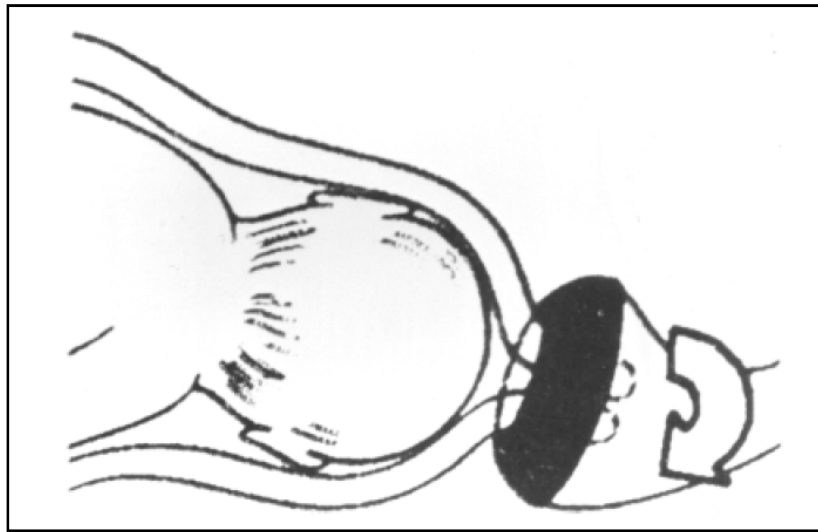
Aunque estos resultados fueron esperanzadores, los estudios son antiguos y limitados ya que tienen un pequeño tamaño muestral, no están bien definidos los criterios de inclusión, y hay cuestiones que metodológicamente podrían criticarse.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del pesario cervical sigue sin ser bien conocido, y existen varias teorías al respecto. *Cross* en 1959 expone que el cérvix incompetente está alineado centralmente sin ningún soporte y éste dispositivo podría inclinar el canal cervical dirigiéndolo hacia la cara posterior de la vagina, por lo que el peso de la gestación descansaría sobre el segmento uterino anterior en lugar de directamente sobre el canal cervical. Esta teoría fue apoyada también por *Vitsky* que en 1961 especula la desviación posterior del cérvix y la redistribución del peso tras la colocación del pesario y por *Oster y Javert* que en 1966 sugieren que la corrección del ángulo úterocervical por el pesario, evita la presión directa sobre el orificio cervical interno y previene la dilatación del mismo. Posteriormente en 2003, *Arabin et al.* (120) también proponen esta teoría de redistribución del peso como posible mecanismo de acción (figura 6).

1. Introducción

Figura 6: Vista sagital del cérvix con el pesario.



Fuente: Arabin, J. PerinatMed, 2003.

En el año 2013, *Cannie et al.* (121) evalúan el aspecto del cérvix y su posición mediante la realización de resonancia magnética antes y después de la colocación del pesario en pacientes con gestaciones únicas de entre 17-31 SEG con cérvix $\leq 25\text{mm}$ ($n=54$). Estos autores confirman el efecto del pesario sobre la modificación del ángulo uterocervical que se convierte en más agudo tras su colocación. Las pacientes que parieron por encima de las 34 SEG tenían un ángulo significativamente más agudo que las que parieron antes de las 34 SEG. Además de esto mediante la realización de otra resonancia magnética al mes de la inserción, demostraron edema del cérvix, lo que proponen que podría conferir una protección adicional para evitar la prematuridad.

Otros mecanismos propuestos han sido sus acciones sobre el ambiente bioquímico y microbiológico del cérvix; algunos autores plantean que el pesario preserva y previene el deterioro del tapón cervical (122–124), lo que protege de las infecciones ascendentes.

Aunque como hemos visto hay publicaciones de los últimos 50 años sobre el uso del pesario como estrategia para prevenir el parto prematuro en pacientes con incompetencia cervical, la aplicación del pesario en gestantes con un acortamiento cervical fue publicada por primera vez en el año 2003 por *Arabin et al.* (120) observando una disminución significativa en la tasa de prematuridad tanto en gestaciones únicas (0/12 en grupo pesario frente a 6/12 en grupo control) como en múltiples (parto <32 SEG: 0/23 en grupo pesario vs. 7/23 en controles).

Desde entonces aumentó el interés sobre el uso de este dispositivo como alternativa para la prevención de parto prematuro y en los últimos años se han puesto en marcha múltiples trabajos al respecto y ha habido varias publicaciones notables en revistas de alto impacto.

Se esgrimen diferentes razones para la creciente popularidad de este dispositivo, entre ellas su facilidad de colocación y retirada por el facultativo en la consulta sin necesidad de anestesia, su bajo coste, su no asociación a acontecimientos adversos ni fetales ni maternos (salvo aumento del flujo vaginal), aparte de la no exposición materna ni fetal a medicamentos ni hormonas.

En 2006, *Acharya et al.* (125) realizaron un estudio prospectivo de 32 pacientes (incluyendo 18 gestaciones únicas, 9 dobles y 2 triples) con cervicometrías $\leq 25\text{mm}$ a las que le insertó un pesario cervical antes de las 30 SEG. Consiguieron que el 56 % de las pacientes superaran las 34 SEG por lo que sugieren al pesario cervical como alternativa terapéutica no invasiva para la prevención del parto prematuro. Los resultados de este estudio, aunque prospectivo, son limitados debido a su pequeño tamaño muestral y a la ausencia de grupo control.

En el año 2009 se publica un estudio polaco no aleatorizado (126) de inserción de pesario en 54 pacientes con cérvix entre 15-30mm que declara que el 83,3% de las pacientes parieron después de las 37 SEG, manifestando que el pesario cervical se trata de una herramienta eficaz para la prevención del parto prematuro. Cabe destacar que todas las pacientes recibieron de manera conjunta 100mg/día de PGv y que no incluyen pacientes con cérvix $<15\text{mm}$ ya que les realizaban cerclaje directamente. Ese mismo año, *Dharan y Ludmir* publican una revisión del uso de pesario cervical como estrategia terapéutica para prevenir el parto prematuro (127), considerando que es una alternativa que debe tenerse en cuenta pero faltan estudios aleatorizados que demuestren su verdadera eficacia.

Tres años después, en el año 2012 se publicó en *The Lancet* un ensayo clínico multicéntrico español, PECEP Trial, sobre el uso de pesario en gestaciones únicas con cérvix corto identificado mediante ecografía transvaginal (124). Un total de 385 pacientes fueron asignadas a pesario (192) y observación (193), demostrando una reducción significativa del parto espontáneo antes de las 34 SEG (RR: 6,3% vs. 26,8%; IC95% 0,08-0,37, $p < 0,0001$) y una reducción de los $<2.500\text{gr}$ (6,3 % vs. 29,5 %; IC95% 0,12-0,43; $p < 0,0001$) en el grupo de pacientes tratadas con pesario.

1. Introducción

Además, los autores del PECEP Trial publican posteriormente (128), cómo la colocación del pesario cervical detiene el acortamiento cervical (e incluso alarga el cérvix tras su colocación) lo que termina manifestándose como una disminución de la incidencia del parto prematuro en sus usuarias.

Resultados contradictorios se publicaron en el año 2013 (129); un estudio chino con un diseño muy similar al PECEP pero menor tamaño muestral (108 pacientes; 55 grupo observación y 53 grupo pesario), no observa diferencias estadísticamente significativas a favor del pesario en términos de reducción de parto <34 SEG (9,4% vs. 5,5%, IC95% 0,94–1,12, $p=0,46$).

En las guías clínicas de 2014 y 2016 publicadas en *Clinical Obstetrics and Gynecology* (130,131) el pesario cervical se considera una estrategia terapéutica potencialmente efectiva, muy bien tolerada por las pacientes y sin efectos adversos maternos ni fetales que debe considerarse en la prevención del parto prematuro. Recomiendan la realización de más estudios que puedan definir sus indicaciones y su papel como tratamiento primario o asociado a otras terapias (pesario + progesterona).

En marzo 2016, se publica en el *The New England Journal of Medicine* (132) un estudio multicéntrico con resultados discordantes a las últimas recomendaciones. Un total de 932 gestaciones únicas con cérvix ≤ 25 mm entre las SEG 20 y 24+6, fueron asignadas a dos grupos: 465 a tratamiento con pesario cervical y 467 a observación (grupo control). A todas las participantes que acortaron el cuello a ≤ 15 mm durante el seguimiento, se les añadió tratamiento con PGv (a un 45% del total). Los resultados no encontraron diferencias significativas en la tasa de parto espontáneo antes de las 34 SEG (12,0% y 10,8%, IC95%: 0,75–1,69; $p=0,57$), ni en la tasa de mortalidad perinatal (3,2% vs. 2,4%, IC95% 0,63–3,04, $p=0,42$), ni en la de resultados neonatales adversos (6,7% vs. 5,7%, IC95% 0,69–2,03; $p=0,55$), concluyendo así los autores que el uso de pesario cervical no es eficaz.

La *Society for Maternal Fetal Medicine* publica en enero 2017, una guía clínica que recoge los estudios prospectivos más importantes sobre el pesario y su uso para la prevención del parto prematuro (133) y concluye que actualmente no hay evidencia científica suficiente como para recomendarlo y que su uso en EEUU debe ser siempre dentro del contexto de la investigación.

Gestaciones gemelares

Existen muy pocas publicaciones y estudios sobre el uso del pesario cervical en gestaciones gemelares.

En el estudio publicado por *Arabin* en 2003, se compararon 23 parejas de gestaciones gemelares con cérvix <25mm antes de las 24 SEG (23 con pesario cervical y las otras 23 con tratamiento expectante), demostrando un aumento de la edad gestacional al parto del grupo de pesario frente al de observación (35+6 vs. 33+2; $p=0,02$) y una reducción de los partos antes de las 32 SEG (0/23 en el grupo de pesario frente a 7/23 en el grupo de observación; $p<0,001$).

En el año 2012, *Carreras et al.* presentaron una serie de 79 casos de gestaciones gemelares con transfusión feto-fetal tratadas mediante cirugía láser (134). De éstas, 16 pacientes presentaban cérvix corto (≤ 25 mm); 8 de ellas siguieron tratamiento expectante y a las otras 8 se les colocó un pesario cervical. El grupo de pacientes tratadas con pesario presentó mayor edad gestacional al parto (32 SEG vs. 28 SEG, $p=0,01$) y menor morbilidad neonatal (18% vs. 70%, $p=0,01$), aunque deben tenerse en cuenta las limitaciones de esta conclusión debido al pequeño tamaño muestral.

El ensayo clínico ProTWIN, publicado en 2013 (135), incluyó 808 gestaciones gemelares sin realización de medición ecográfica del cérvix y las dividió en 2 grupos: 401 al grupo pesario y 407 al grupo observación. Los autores no demostraron diferencias sobre los malos resultados perinatales (13% en grupo pesario y 14% en grupo observación; RR 0,98; IC95%: 0,69-1,39) pero en un sub-análisis de las gestaciones con cérvix por debajo del percentil 25 (<38mm) el grupo pesario presentó seis veces menos de mortalidad, malos resultados perinatales (RR 0,40, $p=0,01$), partos <28 SEG (RR 0,23, $p=0,01$) y <32 SEG (RR 0,49, $p=0,04$). Un año más tarde los mismos autores publicaron un análisis económico del ProTWIN (136), concluyendo que en aquellas pacientes con cérvix < 38mm parece que el pesario es una estrategia terapéutica altamente coste-eficiente.

En enero de 2016, se publica un ensayo clínico por *Nicolaides et al.* con 1.180 gestaciones gemelares sin seleccionar (137) que divide en 2 grupos: 590 a las que le inserta un pesario y 590 con tratamiento expectante, sin encontrar diferencias entre grupos en las tasas de parto <34 SEG (13,6% vs. 12,9%), muerte perinatal (2,5% vs. 2,7%) ni malos resultados neonatales (10,0 vs. 9,2%). Además, en un sub-análisis de las pacientes con cérvix <25mm, tampoco

1. Introducción

demuestran beneficio de la inserción del pesario, aunque sí parece haber una tendencia de prolongación de la edad gestacional al parto.

Justo un mes más tarde, en febrero 2016, se publica en la misma revista el estudio PECEP TWINS (138), en el que tras la realización de screening ecográfico transvaginal a 2.287 gestaciones gemelares, identifican 137 con cérvix $\leq 25\text{mm}$ que aleatorizan a pesario o tratamiento expectante en proporción 1:1. Los autores demuestran una gran reducción del parto <34 SEG en el grupo de pesario (16,2% vs. 39,4%, RR 0,41, $p=0,003$) y reducción de los recién nacidos con pesos $<2.500\text{gr}$ (34,6% vs. 47,7%, RR 0,72, $p=0,01$). No encuentran diferencias en la mortalidad ni morbilidad neonatal global entre grupos. Así pues los autores recomiendan el uso de pesario cervical en gestaciones gemelares con cérvix corto como estrategia para prevenir el parto prematuro.

A principios de este año, enero 2017, se publica un meta-análisis de los 3 ensayos clínicos que usan pesario para prevención de parto prematuro en gestaciones gemelares (139), que incluye un total de 431 pacientes. Los autores concluyen que el pesario en gestaciones gemelares con cérvix corto no parece reducir el riesgo de parto prematuro ni mejorar los resultados perinatales.

Actualmente hay 6 ensayos clínicos en marcha registrados en el Clinicaltrials.gov que evalúan en uso del pesario cervical en gestaciones gemelares (acceso 13 de Febrero 2017).

1.3.2.5. CERCLAJE

El cerclaje cervical es una técnica quirúrgica que consiste en reforzar y cerrar la parte inferior del cuello del útero mediante la aplicación de puntos de sutura. Fue introducida en la década de los 50 por los doctores Shirodkar y McDonald para el tratamiento de las pacientes diagnosticadas de insuficiencia cervical, definiendo ésta como la dilatación indolora del cérvix que provoca pérdidas fetales recurrentes en el segundo trimestre en ausencia de otras causas.

Actualmente el uso del cerclaje está limitado a gestaciones únicas, ya que su aplicación en gemelares ha demostrado un aumento significativo de la prematuridad (140).

Existen 3 indicaciones para realizar un cerclaje:

1. El cerclaje se considera profiláctico o primario cuando se realiza de forma electiva entre las 12 y 14 SEG por historia previa de malos antecedentes obstétricos. Está indicado en el caso de 2 o más partos consecutivos entre las 16-28 SEG, o 3 o más partos de <34 SEG. La evidencia deriva fundamentalmente de 3 estudios (141–143) que compararon cerclaje frente a no tratamiento en gestaciones únicas de riesgo (disminuyendo el parto <33 SEG del 17% al 13%) y que no demostraron beneficio de uso con antecedentes de 1 o 2 partos prematuros previos.

2. El cerclaje terapéutico o secundario es el que se realiza tras la detección de acortamiento cervical antes de las 24 SEG en pacientes con antecedentes de parto prematuro (entre 16-34 SEG). Un meta-análisis publicado en el 2011 (144) demostró con el uso de cerclaje, una reducción de los partos <35 SEG de hasta el 30% (RR 0,7, IC95% 0,55-0,89) y una reducción del 36% de la mortalidad y morbilidad perinatal (RR 0,64, IC95% 0,45-0,91). La instauración de cerclaje en pacientes con cérvix corto pero sin antecedentes de parto prematuro, no ha demostrado beneficio (140). En 2016, *Owen et al.*, publican un análisis secundario del meta-análisis de 2011 (145) cuyo objetivo es definir la longitud cervical adecuada para indicar un cerclaje en este tipo de pacientes, concluyendo que el cérvix $\leq 25\text{mm}$ es el punto de corte apropiado.

3. El cerclaje de emergencia o terciario, es el que se realiza en pacientes que presentan exposición de las membranas amnióticas visibles a través del orificio cervical externo o en vagina. Hay limitada evidencia de la seguridad y eficacia de este tipo de cerclaje por la ausencia de estudios aleatorizados. Más de 25 series de casos, la mayoría sin grupo control, aseguran el beneficio del cerclaje de emergencia; la mayor de ellas fue publicada en 2007 por *Pereira et al.* (146) quienes detectaron una reducción del 92% del parto <28 SEG y un aumento de 10 veces de la supervivencia neonatal en pacientes con dilatación cervical >1cm, entre las 16 y 25 SEG, tratadas con cerclaje. *Althuisius et al.*, en un estudio aleatorizado de pequeño tamaño (23 mujeres), evaluaron gestantes de hasta 27 SEG con dilatación cervical y exposición de membranas y las aleatorizaron a cerclaje + indometacina vs. reposo, demostrando una reducción del parto <34 SEG (53,8% vs. 100%, $p=0,02$), una reducción de la mortalidad neonatal $p=0,02$ y una prolongación de la gestación de 4 SEG en el grupo del cerclaje (147). Dada la ausencia de estudios aleatorizados grandes que hayan podido demostrar claramente su beneficio, la decisión de la instauración de un cerclaje de emergencia debe ser

1. Introducción

personalizada y consensuada con la paciente después de explicarle bien la morbilidad materna y fetal asociada.

En la tabla 6 se resumen las indicaciones y los resultados de los diferentes tipos de cerclaje:

Tabla 6: Tipos de cerclajes según indicación.

TIPO CERCLAJE	INDICACIÓN	EG	% REDUCCIÓN P. PREMATURO	RESULTADOS PERINATALES
Profiláctico	2 pérdidas fetales entre 16-28 SEG o 3 < 34 SEG	12-14 SEG	Reduce parto < 33 SEG del 17 al 13%.	Reduce mortalidad perinatal del 17 al 9%
Terapéutico	PPPprevio + cérvix ≤25mm	16-23 SEG	Reduce parto <35 SEG del 41 al 28%.	Reduce la morbi-mortalidad neonatal del 25 al 16%
Emergencia*	Dilatación cervical y exposición membranas	16-23/25 SEG	Reduce parto <34 SEG del 100 al 54%	Reduce la muerte neonatal del 71 al 31%

*: bajo grado de evidencia

Fuente: Roman, Clinical Obstetrics and Gynecology, 2016

Desde el año 2012 debido a la estandarización de las terapias de prevención de parto prematuro (17P y/o PGv) las indicaciones del cerclaje terapéutico o secundario, en pacientes con antecedentes de parto prematuro previo, han dejado de estar tan claras. Aunque *Berghella et al.* en su meta-análisis de 2011 demostraron una reducción del 30% del parto prematuro con el cerclaje, es importante destacar que la mayoría de esas pacientes no estaban recibiendo 17P. Un subanálisis posterior de este estudio (148) no pudo demostrar beneficio de la instauración de cerclaje en las pacientes que ya recibían semanalmente la 17P.

En 2013, *Conde-Agudelo et al.* realizan una revisión sistemática (149) para comparar el cerclaje frente a la PGv en pacientes con antecedentes de parto prematuro con longitud cervical ≤25mm antes de las 24 SEG. El uso de cerclaje no parece ser superior a la administración de PGv, razón por la cual los autores proponen el uso de progesterona en estas pacientes por tratarse de una intervención menos invasiva. Además, en las gestantes que ya estaban recibiendo 17P, los autores también proponen el cambio a PGv, aunque hay escasez de datos para realizar esta recomendación.

Y por último al respecto, *Alfirevic et al.* analizan de manera retrospectiva una cohorte de pacientes con parto prematuro previo y cérvix corto (150), llegando a la conclusión de que tanto el cerclaje como el uso de pesario cervical o la administración de la PGv, se asocian a tasas similares de prematuridad.

1.3.3. PREVENCIÓN TERCIARIA

Son las estrategias que se aplican una vez que el proceso del parto ha comenzado o lo que es lo mismo, el tratamiento de la APP y su objetivo es el de retrasar el parto y/o mejorar las condiciones del recién nacido.

Estas se pueden estructurar en 3 grupos:

- Tratamiento Tocolítico.
- Medidas sobre el feto.
- Cuidados del recién nacido.

1.3.3.1. TRATAMIENTO TOCOLÍTICO

Siempre se valorará la instauración de tocolisis una vez descartadas enfermedades concomitantes que desencadenen la APP (por ej. pielonefritis), descartadas patologías que la contraindiquen (abruptio placentae, corioamnionitis...) y habiendo comprobado que el estado de la mujer y el feto son estables.

Su indicación es la de retrasar el parto, en casos en los que el neonato vaya a beneficiarse, para completar el tratamiento de maduración pulmonar con corticoides, en pacientes que necesitan ser trasladadas a un centro hospitalario adecuado según la edad gestacional del neonato o en casos de trabajo de parto muy prematuro (<28-32 SEG) (151).

El objetivo de los tocolíticos es la inhibición de la dinámica uterina. Hay que destacar que aunque su uso se asocia con una prolongación del embarazo de hasta 7 días, no hay un efecto claro en la reducción de las tasas de prematuridad (151–154) ni de las de morbi-mortalidad perinatal (151,152,155). Tampoco existe evidencia sobre el beneficio de la tocolisis en gestaciones gemelares con trabajo prematuro de parto (151).

1. Introducción

Los fármacos uteroinhibidores más comunes son (tabla 7):

Tabla 7: Fármacos Tocolíticos: dosis, precauciones de uso, efectos secundarios y contraindicaciones.

FARMACO	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS Y RIESGOS	CONTRAINDICACIONES PRECAUCIONES	OTROS
Indometacina (Inhibidor de la síntesis de Prostaglandinas)	<p>Inicial: 50-100 mg oral o rectal.</p> <p>Después: 25-50 mg cada 6 h oral o 100 mg/12 h rectal</p>	<p><u>Madre</u>: náuseas, pirosis.</p> <p><u>Feto</u>: oligoamnios, cierre precoz del ductus arterioso, hipertensión pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante</p>	<p>No usar si: disfunción hepática o renal, úlcus gástrico, asma inducida por fármacos, alteraciones de la coagulación o trombopenia.</p> <p>No usar en gestaciones de >32 SEG</p> <p>Si uso más de 48h vigilar el índice de líquido amniótico (suspender si <5) y el índice de pulsatilidad del ductus (suspender si <2cm/seg)</p>	<p>No aprobado uso en España</p> <p>Según estudios aleatorizados prospectivos, sería la primera línea de tratamiento en <32 SEG. (155)</p> <p>Es costo efectivo (156)</p>
Nifedipino (Bloqueante de los canales de calcio)	<p>Comprimidos: <u>Inicial</u>: 20mg con dosis de rescate si precisa de otros 20mg a los 30 min. <u>Mantenimiento</u>: 20mg/6-8h hasta 3 días (Máximo 160mg/día)</p> <p>Solución: <u>Inicial</u>: 2 ml (10 mg) vía oral, seguido de 1,5 ml (7,5 mg)/15 min si persiste la dinámica, hasta un máximo de 40 mg la primera hora. <u>Mantenimiento</u>: 3 ml (15 mg)/6-8 h</p>	<p>Por su efecto vasodilatador: Cefalea, mareo, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, síncope, exantema y eritema.</p> <p>Alteración del sueño, nerviosismo, ansiedad.</p> <p>Epistaxis, congestión nasal, dolor torácico, disnea, edema pulmonar.</p>	<p>Contraindicado en pacientes con trastornos cardíacos, uso concurrente de medicación antihipertensiva o hipotensión clínica.</p> <p><u>Precaución</u> en embarazos múltiples y en la administración concomitante con otros tocolíticos o con sulfato de magnesio (puede desencadenar depresión respiratoria)</p> <p>Control de frecuencia cardíaca y tensión arterial materna.</p>	<p>Eficacia comparable a Atosibán y superior que Ritodrine por presentar menos efectos secundarios (157)</p> <p>La solución oral aprobada en España como tocolítico. Los comprimidos (mucho más baratos) se usan fuera de indicación.</p>

<p>Atosibán</p> <p>(Antagonista de la oxitocina útero específica)</p>	<p><u>Dosis de ataque</u>: Bolo 6,75 mg. Intravenoso (IV) a pasar en 1 minuto. <u>Dosis de mantenimiento</u>: 300 µg/min, 3 horas. 100 µg/min, 45 horas.</p>	<p>El tocolítico con mejor perfil de seguridad. (158)</p> <p>Hipersensibilidad y reacción en lugar de inyección.</p> <p>No hay descritos efectos adversos cardiovasculares (154)</p>	<p>No existen contraindicaciones absolutas.</p> <p>Un estudio prospectivo demostró mayor tasa de muerte neonatal e infantil en el grupo de Atosibán (158) por lo que la FDA no lo aprobó por dudas sobre su seguridad en gestaciones de <28 SEG</p>	<p>Eficacia comparable al -Nifedipino y al Ritodrine.</p> <p>De elección en gestaciones múltiples, cardiopatas y diabéticas.</p> <p>Aprobado en España para el tratamiento de la APP. No aprobado en EEUU.</p>
<p>Ritodrine</p> <p>(Simpaticomimético agonista de los receptores β-2)</p>	<p><u>Inicial</u>: 50-100 µg/min. <u>Aumento</u>: 50 µg/min/10 min. <u>Máxima</u>: 350 µg/min (IV)</p>	<p>Taquicardia, palpitaciones, arritmias</p> <p>Edema pulmonar, hipopotasemia, hiperglucemia.</p> <p>Isquemia miocárdica.</p> <p>Hipoglucemia neonatal (152)</p>	<p>Contraindicado en patología cardiovascular (incluyendo hipertensión arterial), pulmonar o tiroidea.</p> <p>Precaución en gestaciones múltiples y diabéticas</p> <p>Monitorizar tensión arterial, frecuencia cardiaca, balance hídrico y electrolitos, glucosa y lactato en diabéticas.</p>	<p>Eficacia comparable al Nifedipino y al Atosibán sobre prolongación de gestación.</p> <p>Necesidad de monitorización estricta del paciente.</p> <p>No utilizar durante más de 48 horas.</p> <p>Aprobado en España (inyectable).</p>

1. Introducción

Si se reinicia la dinámica uterina, podremos valorar la reintroducción del tratamiento una vez nos hayamos asegurado de que no existen contraindicaciones para prolongar la gestación (tabla 8).

Tabla 8: Contraindicaciones de Tocolisis.

- Muerte intrauterina.
- Malformación fetal letal.
- No poder asegurar el bienestar fetal.
- Preclampsia grave.
- Metrorragia con inestabilidad hemodinámica.
- Infección intramniótica.
- Contraindicaciones maternas del uso del fármaco

Con respecto al *tratamiento tocolítico de mantenimiento* destacar que no existen evidencias de que su uso tras el episodio agudo de APP sea de utilidad. Existen varios estudios que comparan los distintos tocolíticos frente placebo que demuestran que ni el Nifedipino (159,160) ni el Ritodrine (161) prolongan la gestación y el único estudio aleatorizado que compara Atosibán vs. Placebo (162), aunque sí prolonga el tiempo de recurrencia hasta nuevo trabajo de parto, no demostró reducir las tasas de prematuridad. Por lo tanto, en la actualidad no se recomienda el uso de tocolisis de mantenimiento (163).

Los suplementos de progesterona deben mantenerse en las pacientes que la estuvieran recibiendo previamente como prevención de parto prematuro (ya sea por cérvix corto o por antecedentes de parto prematuro previo), pero no existe evidencia de que sean eficaces en pacientes que han sufrido una APP (109,164).

1.3.3.2. MEDIDAS SOBRE EL FETO

Corticoides

Ante el riesgo de un parto prematuro, siempre debemos estimular la madurez pulmonar del feto, ya que reduce la mortalidad, el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia interventricular (165), tanto en gestaciones únicas como múltiples. Los beneficios neonatales de la corticoterapia están demostrados entre las 24 horas y hasta 7 días después de la primera dosis. Por tanto, deben administrarse siempre entre las 24 y 34+6 SEG salvo que se prevea un parto inminente en menos de una hora. La pautas de administración son betametasona: 12mg

IM, cada 24 horas, 2 dosis o menos común en nuestro medio dexametasona 6mg IM, cada 12 horas, 4 dosis. La repetición de dosis de Corticoides debe plantearse en caso de que la paciente presente nuevamente riesgo de nacimiento pretérmino y hayan pasado más de 7-14 días desde la aplicación de la primera dosis (166).

Neuroprotección

La administración de sulfato de magnesio antes del parto parece reducir el daño cerebral en los grandes pretérminos (167,168) desde la viabilidad hasta las 31+6 SEG.

Ante la sospecha de parto pretérmino inminente, ≥ 4 cm de dilatación o que exista algún motivo que implique la finalización inaplazable de la gestación (por ej., metrorragia), la gestante debe recibir sulfato de magnesio hasta el momento del parto o si éste no se produjera, durante 12-24 horas (169). En casos de partos pretérminos programados, el sulfato de magnesio debe pautarse, si es posible, 4 horas antes del nacimiento, aunque puede ser razonable hasta una hora antes.

No existe acuerdo sobre si los tocolíticos se deben suspender cuando se comience con la infusión de sulfato de magnesio para la neuroprotección dado que aumentan los efectos adversos maternos, ni tampoco existe acuerdo en el momento actual sobre la necesidad de retratamiento si se reinicia el trabajo de parto (169,170).

1.3.3.3. CUIDADOS DEL RECIÉN NACIDO

El hecho de nacer antes de tiempo implica que todos los órganos del neonato tengan que terminar de madurar fuera del vientre materno y por tanto en un ambiente hostil. Este hecho condiciona que este proceso de maduración se realice de una manera distinta a como lo haría si la gestación hubiera llegado a término, y en muchas ocasiones de forma patológica.

Las medidas más importantes son las siguientes:

- **Antibioterapia:** la prematuridad aumenta la probabilidad de padecer una sepsis neonatal, por lo que actualmente existen protocolos a nivel mundial para el tratamiento y la prevención de este tipo de infecciones que empeoran el pronóstico de los pretérminos en el caso de padecerlas (171).

1. Introducción

- **Sistema respiratorio:** dado que el pulmón es el último órgano en madurar dentro del útero, la gran mayoría de los pretérminos nacen con cierto grado de enfermedad respiratoria. Pese al tratamiento antenatal con corticoides, muchos recién nacidos precisan de asistencias respiratoria con ventilación mecánica invasiva y la administración de surfactante exógeno (172). Estos tratamientos pretenden disminuir la displasia broncopulmonar (173), enfermedad respiratoria que padecen los niños prematuros dependientes de oxígeno durante los primeros años de vida y que condiciona hiperreactividad bronquial (174).
- **Sistema circulatorio:** cuando el ductus arterioso no se cierra de manera adecuada al nacimiento, esto genera una sobrecarga al corazón que debe de trabajar gastando más energía de lo normal y en ocasiones causando insuficiencia cardíaca congestiva e hiperaflujo pulmonar. Esta enfermedad es más frecuente cuanto más inmaduro es el recién nacido. El ibuprofeno consigue en muchas ocasiones cerrar ese ductus arterioso persistente pero en el caso de no conseguirlo, los neonatos deben ser intervenidos quirúrgicamente para su cierre definitivo (175).
- **Sistema digestivo/nutricional:** los recién nacidos pretérmino no desarrollan la succión-deglución hasta las 34-35 SEG corregida. Por ello, todos los niños prematuros están en riesgo de desnutrición y además requieren mayor número de calorías que un recién nacido a término para mantener una adecuada velocidad de crecimiento. Para ello se administran de forma temprana nutriciones parenterales con alta carga de aminoácidos, intentando la transición a alimentación oral, tan pronto como el niño lo permita. Ésta se realiza por sonda nasogástrica con leche materna o con fórmulas especialmente preparadas para prematuros (176). El empleo de leche materna previene la enterocolitis necrotizante, enfermedad del tubo digestivo típica de los recién nacidos pretérminos que ensombrece el pronóstico y en muchas ocasiones requiere de cirugía (177).
- **Sistema metabólico/renal:** las necesidades de los pretérminos son distintas tanto en líquidos como en sales, por lo que el neonatólogo debe anticiparse al manejo de estos niños evitando alteraciones hidroelectrolíticas (178).

- **Sistema hematológico**: debido al nacimiento prematuro y a las múltiples extracciones sanguíneas que requieren estos niños, la anemia y las necesidades de transfusión son frecuentes en los niños prematuros. Los protocolos actuales intentan paliar esta anemia administrando hierro oral a todos los niños prematuros hasta al menos la diversificación alimentaria (179). En el caso de que finalmente estos niños requieran una transfusión se emplean bolsas irradiadas además de intentar que las unidades sean del mismo donante (180).
- **Retinopatía**: el hecho de nacer antes de tiempo puede condicionar que la vasculatura retiniana se forme de manera inadecuada pudiendo provocar un desprendimiento de retina y finalmente algún grado de ceguera en el niño prematuro. Los protocolos actuales contemplan las revisiones frecuentes de estos niños y el tratamiento con láser antes de que la enfermedad evolucione a un estado irreversible (181).
- **Sistema nervioso**: pese a estar en esta lista en último lugar, la protección del sistema nervioso de estos recién nacidos es la prioridad absoluta de los neonatólogos y los tratamientos de las comorbilidades mencionadas más arriba, consiguen disminuir la importancia de estas secuelas y las limitaciones que provocan. Los cuidados están centrados en atender al neonato inmaduro en las mejores circunstancias sensoriales intentando que el cerebro neonatal continúe su maduración fuera del útero sin que nada pueda interferir negativamente en esta maduración (182). Ejemplos de estas medidas son: buen control de la temperatura y la humedad con incubadoras, el método madre-canguro, unidades de neonatología con poca iluminación y poco ruido y contención del recién nacido... (183). Pero pese a estos esfuerzos muchos neonatos finalmente sufren daño neurológico que arrastrarán el resto de su vida (184). Para ello la rehabilitación y los centros de Atención Temprana trabajarán con el niño y la familia como parte del tratamiento que mitiga estas secuelas (185).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



HIPÓTESIS CONCEPTUAL

El parto prematuro es un importante problema de salud pública, por ser responsable de la mayoría de la mortalidad neonatal, de una gran proporción de morbilidad infantil tanto a corto como a largo plazo y ocasionar unos elevados gastos económicos. Hoy en día existen estrategias terapéuticas que aplicadas a las gestantes de riesgo, se han demostrado útiles para su prevención pero no existen estudios que las comparen.

HIPÓTESIS OPERATIVA

La progesterona vaginal y el pesario cervical han sido analizados en diferentes estudios, algunos de ellos aleatorizados, habiendo demostrado buenos resultados de eficacia de reducción del parto prematuro. Estos tratamientos no han sido comparados entre sí hasta la fecha actual en ningún estudio.

OBJETIVO PRIMARIO

Comparar el pesario cervical frente a la progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre, en términos de proporción de partos prematuros espontáneos antes de las 34 semanas de gestación.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar el pesario cervical frente a la progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre, en términos de proporción de partos prematuros espontáneos antes de las 37 semanas de gestación.
2. Comparar el pesario cervical frente a la progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre, en términos de proporción de partos prematuros espontáneos antes de las 28 semanas de gestación.
3. Comparar el pesario cervical frente a la progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre, en términos de proporción de rotura prematura de membranas (RPM) antes de las 34 semanas de gestación.

2. Hipótesis y Objetivos

4. Comparar el pesario cervical frente a la progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre, en relación a los resultados neonatales: peso al nacer, mortalidad y morbilidad neonatal.
5. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de ambas estrategias.
6. Analizar otros factores clínicos y ecográficos que puedan influir en los resultados perinatales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS



3.1 DISEÑO

El estudio PESAPRO es un ensayo clínico no comercial, multicéntrico, aleatorizado, abierto, y controlado, que compara dos estrategias terapéuticas de uso en práctica clínica habitual para la prevención del parto pretérmino, en pacientes de riesgo identificadas por ecografía transvaginal: la colocación de pesario cervical frente a la administración de progesterona vaginal.

La inclusión de una tercera rama control, fue discutida en el diseño original del estudio, porque hubiera aportado ventajas desde el punto de vista metodológico. Sin embargo, la rama de observación fue descartada poco tiempo después, antes de comenzar la fase de reclutamiento del estudio, debido a cuestiones éticas y problemas de viabilidad, teniendo en consideración las últimas publicaciones al respecto a principios del 2012 (93,125) que afirmaban la validez tanto de la progesterona vaginal como del pesario en la prevención del parto prematuro espontáneo.

3.2 DEFINICIÓN DE TRATAMIENTO

Las pacientes fueron aleatorizadas en 2 grupos de tratamiento activo:

- Grupo 1: progesterona vaginal.
- Grupo 2: pesario cervical.

Ambos tratamientos se utilizan de forma habitual para prevenir el parto prematuro, aunque ninguno de ellos ha sido aprobado para su uso en esa condición. Por motivos estadísticos y por existir menos evidencia científica de su uso, consideramos el pesario cervical como tratamiento experimental y a la progesterona vaginal como el tratamiento control.

Las pacientes asignadas al grupo progesterona, recibían progesterona natural micronizada 200mg que se auto-administraban por vía vaginal cada 24 horas preferiblemente antes de acostarse.

A las pacientes asignadas al grupo pesario, un obstetra cualificado les colocaba el dispositivo en la primera visita del estudio, bajo medidas de asepsia adecuadas y utilizando lubricante

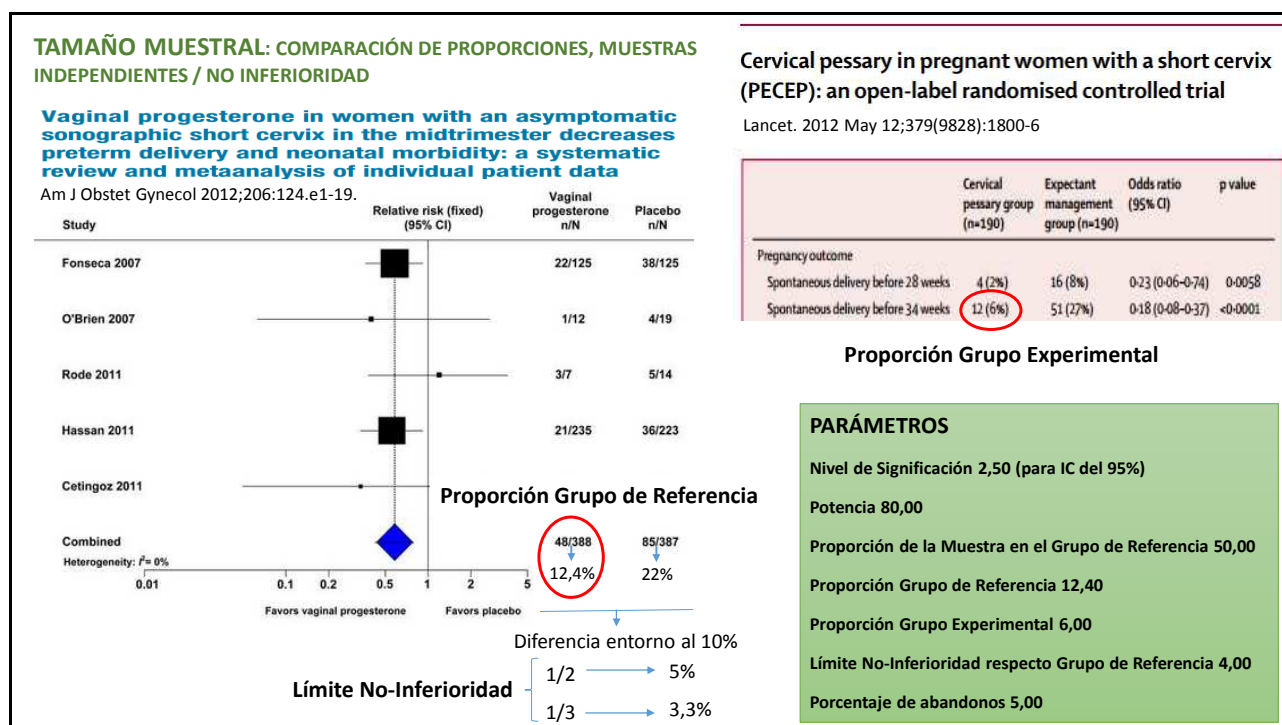
3. Material y Métodos

vaginal. Se trata de un dispositivo hipoalérgico de silicona con forma de anillo y medidas de diámetro externo 65/25/32 (65mm el diámetro inferior, 25mm de altura y 32mm de diámetro superior). El pesario utilizado en el estudio es perforado de tipo cerclaje, certificado por la “European Conformity” y con marcado CE. La retirada del mismo en la semana 37 de gestación o antes en el caso de presentar parto prematuro, también la realizaba un obstetra cualificado.

3.3 TAMAÑO MUESTRAL

Predefinimos un tamaño muestral de 254 pacientes (126 rama progesterona y 128 rama pesario) (figura 7) para demostrar una *NO INFERIORIDAD* del tratamiento considerado como experimental (pesario) frente al tratamiento control (progesterona), asumiendo una proporción de parto prematuro (antes de la 34 semanas de gestación) del 6% en el grupo de pesario (124) y del 12,4% en el de progesterona (93), con un margen de no inferioridad del 4%, con un nivel de significación del 2,5% (para IC del 95%), una potencia estadística del 80% y una tasa de abandonos del 5%.

Figura 7: Cálculo tamaño muestral.



3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Mujeres con gestaciones únicas que presentaban cérvix corto (≤ 25 mm). Estas gestantes fueron identificadas mediante ecografía transvaginal en la ecografía morfológica fetal que se realiza entre las 19 y 22 semanas de gestación.

La cervicometría por ecografía transvaginal es un procedimiento sencillo que realizado correctamente posee una baja variabilidad interobservador (del 3%) (186). Para la realización de una buena medición del cérvix, seguimos las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation. La paciente debe tener la vejiga vacía y estar colocada en posición de litotomía. La sonda debe colocarse en el plano sagital a lo largo del eje longitudinal de la pelvis en el fórnix anterior vaginal. Es preciso que la manipulación del transductor sea ciudadosa y no se aplique demasiada presión (dado que mucha presión da lugar a imagen falsamente elongada). Es necesaria la visualización completa del canal cervical, mediante la búsqueda de corte longitudinal correcto observando el orificio cervical externo e interno y la magnificación de la imagen hasta que el cérvix ocupe un 75% de la pantalla (187). El cérvix es una estructura dinámica por lo que serán necesarias 3 medidas realizadas durante un periodo de 3 minutos eligiendo siempre la medida más corta.

Así pues, durante la ecografía rutinaria del segundo trimestre se identificaba a las pacientes con cérvix corto (≤ 25 mm) y se las consideraba para participar en el ensayo clínico.

Los criterios de inclusión y exclusión que debían cumplir las pacientes se muestran en la siguiente tabla:

3. Material y Métodos

Tabla 9: Criterios de Inclusión y Exclusión.

CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Gestantes con cérvix acortado (\leq de 25mm) en la ecografía de rutina de las 19-22 SEG.• Gestaciones únicas.• EG a la inclusión entre 20+1 y 23+6 SEG.• Edad mínima 18 años.• Aceptación del consentimiento informado escrito conforme a ICH/GCP y a la legislación local, obtenido antes de cualquier procedimiento de estudio.	<ul style="list-style-type: none">• Malformaciones fetales mayores.• Malformaciones uterinas mayores.• Presencia de cerclaje cervical in situ.• Presencia de placenta previa oclusiva.• Presencia de sangrado vaginal o RPM en el momento de la aleatorización.• Antecedente de conización cervical.• Antecedentes de 3 o más PPPrevious.• Alérgicas a cacahuete.• Tratamiento activo con PG en el momento de la aleatorización.• Contraindicación de tratamiento con PG.• Incapacidad para dar el consentimiento informado.

3.5 ALEATORIZACIÓN

Las pacientes fueron aleatorizadas en 2 grupos de tratamiento activo con proporción 1:1 mediante un proceso de aleatorización central. La secuencia fue generada por ordenador (mediante el programa EpiDat 3.1¹) y protegida y gestionada exclusivamente por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, que no tuvo papel alguno en el proceso de reclutamiento o seguimiento de las pacientes.

Los investigadores recibían el código de identificación del paciente (ID) y el tratamiento asignado, en el momento de la inclusión de cada nueva paciente mediante la realización de llamada telefónica al servicio de Farmacología Clínica.

Existe en el archivo del promotor un registro auditable de la fecha y el momento de la inclusión, el número de identificación y el tratamiento asignado a cada una de las pacientes (anexo 1).

¹ Epidemiological Software EpiDat 3.1

3.6 CRITERIOS DE RETIRADA

Se definieron en el protocolo del estudio los siguientes motivos para la retirada de las pacientes:

- Deseo de la paciente.
- No cumplimiento. El investigador podía decidir sacar a una paciente del estudio por no cumplir con el tratamiento o las visitas de seguimiento.
- Efecto adverso relacionado con el tratamiento.
- Otros: entre los que se incluían que la paciente hubiera recibido doble terapia o precisado la realización de un cerclaje.

3.7 DESARROLLO CLÍNICO (VISITAS)

Consideramos candidatas a participar en el estudio a todas las gestaciones únicas en las que, durante la ecografía rutinaria morfológica del segundo trimestre, se objetivó el cérvix corto (≤ 25 mm) mediante ecografía vaginal y cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

El ensayo clínico constó de las siguientes visitas:

- *VISITA INFORMATIVA*: Tras el hallazgo de cérvix corto en la ecografía, se citaba a la paciente con un miembro del equipo investigador. En esta visita se le informaba detalladamente del ensayo clínico y se le invitaba a participar. Se insistía en el significado de la aleatorización al tratamiento y cuáles eran los controles a seguir. Además se comprobaba que la paciente cumpliera todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y se le entregaba la Hoja de Información y el Consentimiento Informado (anexo 2).

Esta visita era considerada opcional ya que, en aquellos centros donde era posible (si el volumen de la consulta lo permitía), podía simultanearse con la ecografía 20 en unidad de diagnóstico prenatal o con la visita basal.

- *VISITA BASAL*: Se trata de la primera visita que se registraba en el cuaderno de recogida de datos. En ella un investigador del equipo ofrecía resolver las dudas que hubieran surgido,

3. Material y Métodos

comprobaba de nuevo el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, y si la paciente aceptaba participar, recogía firmado el consentimiento informado y se la incluía en el estudio.

El primer paso consistía en la aleatorización; en presencia de la paciente el investigador realizaba llamada telefónica al servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Desde allí se informaba del código de paciente (generado con el código de centro y el número de paciente incluido por ese centro) y se informaba al investigador de si la paciente caía en la rama de progesterona o en la de pesario cervical.

Después se recogían datos demográficos de la paciente y de su historia clínica de manera detallada (actividad laboral, historia obstétrica previa, morbilidad hijos previos...) y posteriormente se procedía a la exploración física (con especuloscopia y tacto vaginal) y a la toma de muestras de flujo vaginal y endocervical para cultivo.

Si la paciente había sido asignada al grupo de pesario, se le insertaba el dispositivo en ese momento bajo condiciones de asepsia y aplicando lubricante vaginal y se registraba si la inserción había sido dificultosa o si la paciente había sentido dolor. Si la paciente había sido asignada al grupo de progesterona se le entregaba la medicación suficiente hasta la próxima visita (habitualmente 2 cajas con un total de 30 comprimidos) y se le explicaba cómo administrársela (un óvulo vaginal cada noche antes de acostarse).

A todas las pacientes, se les explicaba detenidamente cuáles eran los síntomas de amenaza de parto pretérmino por los que deberían acudir a urgencias y el efecto de aumento de flujo vaginal esperable en ambas ramas de tratamiento.

- **VISITAS SEGUIMIENTO:** Las pacientes acudían a sus visitas de seguimiento durante el periodo de tratamiento cada 4 semanas (+/- un periodo ventana de 7 días). En todas las visitas se realizaban preguntas de práctica clínica habitual y de tolerancia al tratamiento y se procedía a la realización de las exploraciones rutinarias dentro del control gestacional (toma de tensión arterial, peso...) junto con ecografía vaginal (en la que se evaluaba la cervicometría, presencia o ausencia de sludge y zona de transformación glandular (ZTG)) y ecografía fetal básica. Además se valoraban los posibles efectos adversos derivados del tratamiento en caso de que existieran.

- **VISITA FINAL:** Se citaba a todas las pacientes para suspender el tratamiento entre las 37 y las 37+4 SEG (+/-1 días). En el caso de las pacientes con pesario se procedía a su retirada y en el de las pacientes con progesterona, se recogía toda la medicación sobrante. Después se realizaba exploración con ecografía (vaginal y fetal básica) y tacto vaginal.

Si la paciente había alcanzado esta visita sin parto previo o cualquier complicación que precisase actitud específica, se le entregaba una cita dentro del circuito normal de control de gestación en función de cada centro (por ej, en el caso del Hospital Puerta de Hierro, cita en consulta de monitores en semana 40).

- **VISITA POSTPARTO:** Esta visita consistía en la revisión de la historia materna y neonatal a las 4-6 semanas del parto, mediante el acceso a las historias clínicas (electrónica-papel) o llamada telefónica. Se obtenían datos básicos sobre el parto, el recién nacido y la morbi-mortalidad.
- **OTROS PROCEDIMIENTOS:** Entre la Visita basal y la Visita 1, un miembro del equipo investigador quedaba pendiente de la revisión de los resultados de los cultivos vaginales y endocervicales. En el caso de aislamiento de gérmenes, se avisaba a la paciente de manera telefónica para la instauración del tratamiento pertinente, según las recomendaciones (tabla 10) que se consensuaron en la primera reunión de investigadores que tuvo lugar el 25 abril de 2013, en la sede de Madrid de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (anexo 3).

Tabla 10: Recomendaciones de tratamiento de los cultivos basales.

GÉRMEN	RÉGIMEN RECOMENDADO	RÉGIMEN EN ALÉRGICAS
Clamidia Trachomatis	Azitromicina 1g oral monodosis o Amoxicilina 500 mg/8h oral x 7 días	Eritromicina oral 500mg/6h x 7 días.
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona IM 250mg monodosis + Azitromicina oral 1g monodosis	Azitromicina oral 2g monodosis
Mycoplasma Hominis y Ureaplasma Urealitycum	Ceftriaxona IM 250mg monodosis + Azitromicina oral 1g monodosis	Azitromicina oral 2g monodosis

3. Material y Métodos

A todas aquellas participantes del estudio que presentaron durante el seguimiento una longitud cervical menor de 10mm sin estar asociada a contracciones o síntomas de parto pretérmino, se les administró de manera profiláctica, a partir de las 24 SEG, el protocolo de Maduración Pulmonar Fetal con dos dosis de Betametasona IM (1 dosis/24horas en dos días alternativos).

Todas las pacientes del ensayo llevaron el control de su gestación siguiendo los protocolos habituales de cada centro y siendo éste de manera paralela o unificándolo dentro de las mismas visitas del estudio. Todas las que presentaron cualquier signo o síntoma que les hizo acudir al servicio de urgencias, se las valoró y se actuó sobre ellas según los protocolos establecidos en cada centro sin modificar o cancelar en ningún caso el tratamiento que tuvieran asignado. En caso de caída o molestias producidas por el pesario, se procedía a su recolocación, comprobando la mejor tolerancia del mismo por parte de la paciente.

En el caso de las participantes que durante su seguimiento precisaron ingreso por amenaza de parto pretérmino, se siguieron los protocolos establecidos por cada centro para dicho fin (analíticas, maduración pulmonar, administración de tocolisis), sin interrumpir el tratamiento del estudio al que hubiesen sido asignadas a no ser que se desencadenase el parto.

La tabla 11 muestra de manera esquemática los procedimientos a seguir en cada visita del estudio.

Tabla 11. Esquema de procedimientos por visitas del estudio.

	SCREENING (ECO 2º TRIM)	VISITA INFORMATIVA	VISITA BASAL	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA FINAL	VISITA POSTPARTO
Criterios de Selección		√	√					
Consentimiento Informado			√					
Aleatorización e instauración tto			√					
Cultivo vaginal y endocervical			√					
Tacto vaginal			√				√	
Eco TV: cervicometría	√		√	√	√	√	√	
Eco fetal básica			√	√		√	√	
Cuestionario seguimiento				√	√	√	√	
Retirar tratamiento							√	
Revisión Hª Clínica Materna			√					√
Revisión Hª Clínica Neonato								√

3.8 CENTROS PARTICIPANTES

En la tabla 12 exponemos el listado de los 27 centros hospitalarios que han participado en el estudio, con el número de centro que se les asignó y la fecha de incorporación al ensayo clínico.

Tabla 12: Listado de centros participantes.

Nº CENTRO	HOSPITAL	FECHA INCORPORACIÓN
01	H. U. Puerta de Hierro	26/07/2012
02	H. Príncipe de Asturias	05/06/2013
03	H. F. Alcorcón	21/05/2013
04	H. U. Burgos	31/05/2013
05	H. U. Getafe	04/06/2013
06	H. U. León	18/06/2013
07	H. Río Hortega	18/06/2013
08	H. U. Ramón y Cajal	11/06/2013
09	H. U. Miguel Servet	05/07/2013
11	H. Infanta Elena	10/12/2013
12	H. Infanta Sofía	17/10/2013
14	H. Fuenlabrada	03/10/2013
16	H. U. Rey Juan Carlos I	10/10/2014
17	H. U. Quirón Dexeus	11/11/2014
18	H. U. Severo Ochoa	02/12/2014
19	H. Clínico U. de Valladolid	01/10/2014
20	H. General U. de Ciudad Real	21/01/2015
21	H. Quirón Málaga	25/11/2014
22	H. General U. de Guadalajara	16/01/2015
23	H. Sanitas La Zarzuela	24/09/2014
24	H. d'Igualada	12/11/2014
25	H. U. Madrid Montepíncipe	29/09/2014
27	H. Palamós (Comarcal Baix Emporda)	13/11/2014
28	H. U. San Juan de Alicante	24/10/2010
29	H. U. de Donostia	18/11/2014
30	H. Sanitas La Moraleja	08/10/2014
31	H. U. Móstoles	21/11/2014

La figura 8 muestra un mapa de centros participantes por comunidades autónomas.

Figura 8: Mapa de centros participantes por Comunidades Autónomas.



3.9 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Antes de poner en marcha el ensayo clínico se diseñó un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (anexo 4) para facilitar su recogida y el futuro análisis estadístico de los mismos. En dicho CRD las pacientes estaban identificadas exclusivamente por su código de paciente (según normativa de Buenas Prácticas Clínicas para investigadores). En él se recogían los datos de la historia clínica que podían ser de interés, incluyendo datos demográficos, de antecedentes médicos y obstétricos, de seguimiento gestacional, de los ingresos hospitalarios durante su participación en el ensayo, del parto y del recién nacido. Además en cada visita de seguimiento de ensayo se rellenaba una hoja con variables de tolerancia al tratamiento y seguridad, y de evolución clínica.

Tras la primera ampliación de centros y para facilitar las tareas de monitorización y el análisis estadístico de los datos, se contrató el diseño de un Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico (CRDe) (figuras 9 y 10) al IDIBAPS (Institut D'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer) y se proporcionaron instrucciones y claves de acceso a todos los hospitales, de manera que un investigador por centro era el encargado de subir todos los datos de sus pacientes al CRDe.

3. Material y Métodos

Figura 9: Pantallazo del acceso al Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico.

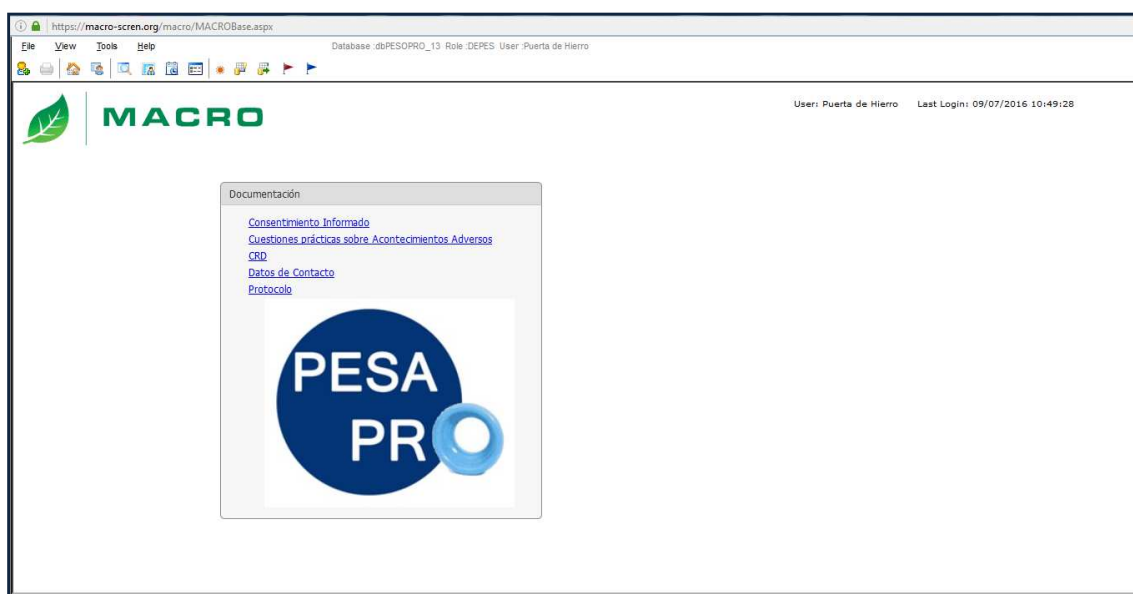


Figura 10: Pantallazo de las visitas de cualquier paciente en el CRDe.

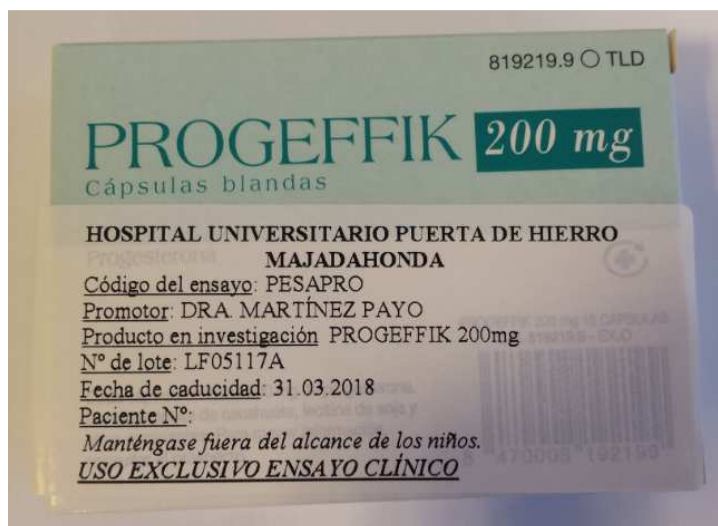
	Visita 0 24/06/2013	Visita 1 22/07/2013	Visita 2 26/08/2013	Visita 3 26/09/2013	Visita Final 11/10/2013	Visita Post Parto 12/11/2013	Visita Imprevista	Visita de Ingreso	Datos de Seguimiento Gestacional	Adverse Events	Visita Retirada Prematura
PESAPRO/phierro1/01-011											
FUR y FUR ECO											
Edad gestacional											
Antecedentes Obstétricos											
Gestaciones											
Exploración física											
Randomización											
Cumplimiento											
Síntomas											

3.10 REGISTRO DE TRATAMIENTO

Durante la realización del ensayo clínico ambos tratamientos han sido debidamente registrados. El nombre comercial de la progesterona utilizada fue PROGEFFIK™ y se adquirió progresivamente a través de la farmacia del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda desde donde se distribuía por medio de mensajería a las farmacias del resto de los centros participantes. Las cajas de medicación (figura 11) eran re-etiquetadas en la unidad de ensayos clínicos de la farmacia y en la etiqueta constaban los siguientes datos: código de ensayo clínico, nombre del promotor, número de lote, fecha de caducidad y número de

identificación del paciente. Las pacientes acudían con las cajas de progesterona a las visitas de seguimiento para realizar un recuento de los comprimidos y este dato quedaba recogido en el apartado de cumplimiento del CRDe.

Figura 11: Fotografía de una de las cajas de progesterona utilizadas en el estudio.



En relación al pesario (figura 12), el número de lote y la fecha de caducidad también quedaban registrados.

Figura 12: Fotografías de uno de los pesarios utilizados en el estudio.



3.11 VARIABLES

- **Variables Demográficas y otras características basales:**
 - Variables de aleatorización y criterios:
 - Firma consentimiento informado.
 - Aleatorización.
 - Cumple criterios inclusión/exclusión.
 - Recibida al menos 1 dosis.
 - Incluidas en el análisis.
 - Variables demográficas:
 - Raza.
 - Edad materna.
 - Peso basal, altura e IMC.
 - Fumadoras y número cigarros día.
 - Variables de historia médica:
 - Enfermedades.
 - Cirugías previas.
 - Medicación habitual.
 - Estado serológico.
 - Variables de historia obstétrica:
 - Paridad.
 - Partos previos <37 SEG.
 - Variables basales a la inclusión:
 - Edad gestacional.
 - Puntuación Bishop.
 - Cervicometría en ecografía morfológica del segundo trimestre.
 - Zona Transformación Glandular.
 - Cultivo Vaginal/Endocervical.
 - Variables de seguimiento gestacional:
 - Control gestacional hasta ecografía morfológica del segundo trimestre.
 - Amenaza de aborto.
 - Ecografía 12 SEG.
 - Triple screening.
 - Hemoglobina.
 - Urocultivo.
 - Streptococo B Agalactiae.
 - Diabetes gestacional.

- Preclampsia.
 - Sludge.
- Variables de Parto:
 - Tipo de parto.
 - Razón de ingreso.
 - Causa de inducción.
 - Causa de cesárea programada.
 - Tipo de Rotura Prematura de Membranas.
 - Necesidad de antibióticos.
- Variables del neonato:
 - Sexo.
 - Ph al nacimiento.
 - Apgar.
- **Variables de Eficacia:**
 - Variable Principal:
 - Parto prematuro espontáneo antes de las 34 semanas de gestación.
 - Variables Secundarias de eficacia materna:
 - Parto Espontáneo < 37 SEG
 - Parto Espontáneo < 28 SEG
 - RPM < 34 SEG
 - RPM < 37 SEG.
 - Necesidad de tocolisis
 - Parto < 34 SEG.
 - Parto < 37 SEG.
 - Parto < 28 SEG.
 - Edad gestacional al parto.
 - Variables Secundarias de eficacia neonatal:
 - Peso al nacer.
 - Peso al nacer agrupado:
 - < 2.500gr.
 - < 2.000gr.
 - < 1.500gr.
 - Mortalidad Neonatal.

3. Material y Métodos

- Morbilidad Neonatal:
 - Necesidad de ingreso.
 - Necesidad de ingreso en UCI.
 - Sd. Distrés respiratorio.
 - Necesidad de ventilación mecánica.
 - Hemorragia interventricular.
 - Enterocolitis necrotizante.
 - Retinopatía prematuridad.
- Necesidad de maduración pulmonar fetal.
- Análisis por subgrupos:
 - PE <34 SEG y cervicometría en ecografía morfológica del 2º trimestre.
 - PE <34 SEG y paridad.
 - PE <34 SEG y antecedentes de parto pretérmino previo.
 - PE <34 SEG y estado de cultivos basales.
 - PE <34 SEG y marcadores ecográficos.

- **Variables de Seguridad y Tolerabilidad:**

La recogida de acontecimientos adversos se realizó mediante una pregunta genérica del tipo "¿ha notado algo desde la toma de la medicación?".

De acuerdo con la ICH guideline E2A "Clinical Safety Data Management; Definitions and Standards for Expedited Reporting", se define como acontecimiento adverso todo acontecimiento médico no deseado que ocurre a un paciente o sujeto de investigación al que se está administrando un producto farmacéutico y que no tiene por qué estar necesariamente relacionado con el tratamiento administrado. Un acontecimiento adverso puede ser por lo tanto un signo o síntoma desfavorable o no deseado (incluyendo, por ejemplo, hallazgos anormales de laboratorio) o una enfermedad intercurrente, esté o no relacionado con el producto farmacéutico en estudio. El término acontecimiento adverso no implica relación causal con el tratamiento del estudio.

La relación causal de los acontecimientos adversos con el fármaco de estudio se establecerá siguiendo los siguientes criterios:

- *NO RELACIONADO*: Sin evidencia de relación causal.
- *POCO PROBABLE*: Existe poca evidencia de relación causal (p. ej. el acontecimiento no se presentó en un período de tiempo razonable después de la administración del medicamento del estudio) o hay otra explicación razonable

para el acontecimiento (p. ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).

- *POSIBLE*: Existen evidencias que sugieren una posible relación causal (p. ej. porque el acontecimiento ocurrió en un tiempo razonable después de la administración del medicamento del estudio). Sin embargo, la influencia de otros factores puede haber contribuido al acontecimiento (p. ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).
- *PROBABLE*: Existen evidencias que sugieren una relación causal y la influencia de otros factores es poco probable.
- *SEGURO*: Existen evidencias claras que sugieren una relación causal y se puede descartar una posible contribución de otros factores.
- *NO VALORABLE*: No hay evidencia suficiente o es incompleta para poder hacer un juicio clínico sobre una relación causal.

Se define como *acontecimiento adverso grave*:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte.
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo.
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente.
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización.
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas.
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada).
- Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

La intensidad para cada uno de los acontecimientos adversos fue evaluada como *leve*, *moderada* o *severa* de acuerdo con criterios exclusivamente médicos.

- Efectos Adversos sistémicos:
 - Acontecimiento Adverso (AA).
 - Acontecimiento Adverso Grave (AAG).
 - Retirada prematura.
 - Necesidad de baja laboral.
 - Visitas a urgencias.

3. Material y Métodos

- Efectos Adversos Locales:
 - Infecciones:
 - Corioamnionitis.
 - Infecciones urinarias.
 - Vulvovaginitis.
 - Síntomas vaginales:
 - Aumento de flujo vaginal.
 - Sensación de cuerpo extraño.
 - Dolor vaginal.
 - Prurito.
 - Molestia con relaciones sexuales.
 - Dificultad a la colocación del pesario.
 - Dolor a la inserción de pesario.

3.12 FINANCIACIÓN

El estudio ha dispuesto de una doble financiación pública:

1. Convocatoria de la investigación clínica sin interés comercial, enmarcada en el área temática de “Estudios comparativos de medicamentos de elevado impacto en la Salud Pública y en el SNS, dirigidos a la mejora de la efectividad, seguridad y eficiencia de la práctica clínica” (Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se establece la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente). Número de expediente: EC11/86 (anexo 5).
2. Convocatoria Beca FIS de Proyectos de Investigación en Salud 2012. Número expediente PI12/02240 (anexo 6).

Además desde el primer trimestre del año 2015, el ensayo clínico fue seleccionado para ser incluido en la Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínico (SCReN – Spanish Clinical Research Network) del Instituto Carlos III (ISCIII), con el objetivo de facilitar la realización de una investigación clínica de calidad y excelencia.

3.13 MONITORIZACIÓN

Debido a las características del ensayo (objetivo, propósito, diseño, complejidad, tamaño muestral, variables principales de eficacia y seguridad, y procedimientos específicos del ensayo) y los recursos disponibles en el ensayo PESAPRO, se decidió realizar una monitorización basada en el riesgo para asegurar la calidad de los datos. Este tipo de monitorización incluye una monitorización remota centralizada –basada en herramientas en línea, bases de datos del ensayo, contactos telefónicos, etc., junto con otros procedimientos tales como: instrucciones detalladas que describen los procedimientos que deben seguir los investigadores para garantizar la realización adecuada del ensayo de acuerdo con la guía de buena práctica clínica.

De forma general, como en otros ensayos, ha sido necesaria la monitorización antes (Visita de Inicio: presencial), durante (Visitas de Seguimiento: remotas) y tras la finalización del mismo (Actividad de cierre).

3.14 ESTADÍSTICA

3.14.1 DEFINICIÓN DE POBLACIONES

Se seleccionaron tres poblaciones de análisis:

- *Población por intención de tratar (ITT)*: Todas las pacientes asignadas de manera aleatoria que cumplieran todos los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión, y a las que se administró como mínimo una dosis de la medicación del estudio.
- *Población por protocolo (PP)*: Todas las pacientes de la población ITT excluyendo las que tuvieron un parto inducido por motivos médicos antes de las 34 SEG o abandonaron el estudio tras haber superado las 34 SEG.
- *Población por protocolo modificada (PPm)*: se define como la Población Por Protocolo a la cual se le excluyen aquellas pacientes que recibieron cerclaje o doble terapia (pesario + progesterona) o tuvieron desviación mayor al protocolo.

3.14.2 TRATAMIENTO DE LOS DATOS FALTANTES

La imputación de datos faltantes se realizó en base a los principios especificados en ICHE9 y las directrices CPMP/EWP/1776/99 sobre puntos a tener en cuenta en relación con los datos incompletos. No se realizaron imputaciones formales para ninguna de las variables y los análisis se ejecutaron bajo el enfoque Available Data Only (ADO). Para la variable principal, Parto Prematuro Espontáneo (PPE) <34 SEG, la falta de datos se imputó como fracaso, y por tanto, como PPE < 34 SEG. En el caso de variables continuas de eficacia el modelo utilizado como análisis inferencial (MMRM 40-41) se consideró sólido ante la presencia de datos perdidos al azar y utilizan todos los sujetos para el análisis a pesar de la falta de datos. Este método calcula estimaciones basándose en la estructura de varianza-covarianza, pero sin ningún tipo de imputación formal.

3.14.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

3.14.3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Los resultados se presentaron por producto en estudio, con estadísticas descriptivas adecuadas a la naturaleza de las variables y se han calculado según los métodos estándares.

- *Variables continuas*: Media, IC del 95% de la media, DE, mínimo, percentil 25, mediana, percentil 75, máximo y N. por grupo y en general.
- *Variables categóricas*: % total columna, n de cada categoría. Por grupo y en general.

3.14.3.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

Todas las variables continuas de eficacia se han analizado aplicando un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) incluyendo el tratamiento, el tiempo y el tiempo por el tratamiento como factores fijos y el sujeto y el error como aleatorios. Se asumió una matriz de varianzas covarianzas intra-sujeto no estructurada. Las variables independientes fueron los valores absolutos (y/o los cambios con respecto al basal cuando aplique) y el valor basal se incluyó en el modelo como covariable. El efecto del tratamiento se estimó con la media de mínimos cuadrados, su error estándar y el intervalo de confianza al 95%. Para las variables

ordinales, se aplicó el mismo análisis inferencial con una previa transformación a rangos. Las variables continuas de eficacia se analizaron mediante MMRM y un enfoque ADO.

La edad gestacional al parto se analizó mediante la función de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y se estimaron los intervalos de confianza del 95% para la mediana de supervivencia. El efecto del tratamiento se comparó utilizando el test de log-rank y Odds ratio mediante un modelo de Cox. Los partos espontáneos antes de las 34 SEG, también se analizaron mediante una regresión logística con un intervalo de confianza del 95%. Para las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher para la comparación entre tratamientos, y por tiempo cuando sea aplicable.

Todas las pruebas estadísticas se aplicaron con un nivel de significación de 0,05 a doble cara.

3.14.3.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

- **Datos demográficos y características basales:**

Se realizó estadística descriptiva de cada variable por visita (Visita basal). Este análisis se realizó en la población de intención de tratar. No se realizó ningún tipo de análisis inferencial para la comparación basal.

- **Variables de eficacia:**

- Variable principal:

La variable principal de eficacia (proporción de partos prematuros espontáneos antes de las 34 SEG) se analizó mediante un test de proporciones y el intervalo de confianza utilizando el método de Wilson. Este análisis se realizó mediante la aproximación ADO y utilizando imputación de datos. Este análisis se realizó para las tres poblaciones de estudio: ITT, PP, PPm. Para determinar la no inferioridad se seleccionó el límite inferior del intervalo de confianza del 95% a dos caras (o 97,5% sólo una cara). Si este límite inferior no era más de 4, se concluía como no inferioridad.

- Variables secundarias:

Las variables secundarias de eficacia *continuas*, se analizaron mediante el test de T'Student. Para las variables *categóricas*, se utilizó el test exacto de Fisher para comparar entre tratamientos, y por tiempo cuando sea posible. Para las variables *ordinales*, se utilizó el test de Mann-Whitney. Todas las pruebas estadísticas se aplicaron con nivel de significación bilateral de 0,05. Este análisis se realizó utilizando una aproximación ADO en la población PP.

- Análisis por subgrupos:

Mediante un análisis de regresión logística se analizó la variable principal (parto prematuro espontáneo antes de las 34 SEG) con las variables explicativas: longitud del cérvix, paridad, antecedentes de parto prematuro, estado de cultivos basales, ZTG y sludge. El intervalo de confianza fue del 95 %.

- **Variables de seguridad:**

El análisis de seguridad se realizó en la población de intención de tratar. Para ello, se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas continuas o categóricas para cada variable en base a la naturaleza de cada una de ellas. Las variables continuas de seguridad, se describieron con valores absolutos y con las diferencias absolutas respecto al basal.

No se llevó a cabo ningún análisis inferencial, excepto para la comparación entre tratamientos del número (%) de sujetos que presentaron uno o más AA. Para esta variable, la comparación entre los tratamientos del número (%) de pacientes con uno o más AA surgidos durante el tratamiento, se llevó a cabo un análisis mediante la prueba exacta de Fisher. El número y el porcentaje de pacientes que sufren uno o más AA así como el número de episodios de AA se tabularon por grupo de tratamiento, sistema orgánico, término preferente, gravedad, intensidad, y relación con el fármaco en estudio.

3.15 CUMPLIMIENTO

El registro del cumplimiento del tratamiento por parte de las pacientes fue distinto según el grupo al que habían sido asignadas.

En el *grupo pesario*, el dispositivo era insertado y retirado por el obstetra, por lo que no fue preciso completar ninguna hoja de seguimiento, ni llevar a cabo ningún control en relación al cumplimiento terapéutico.

En el *grupo de progesterona*, se llevó a cabo el conteo de los comprimidos en cada una de las visitas. A las pacientes del grupo progesterona se les entregaba medicación en cada visita, generalmente 2 cajas (30 comprimidos) y se les pedía que acudieran a consulta con las cajas de medicación vacías y las que tenían sin terminar, para poder comprobar el cumplimiento viendo cuantos comprimidos les quedaban desde la visita anterior. Estos datos quedaban registrados en el CRDe.

3.16 CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Aquí describimos el calendario de realización del estudio.

- 2011:
 - Diseño, aceptación por autoridades pertinentes: Comité de ética e Investigación clínica (anexo 7) y Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) (anexo 8), y concesión de primera financiación (EC11/86).
- 2012:
 - Inicio del reclutamiento en H.U. Puerta de Hierro Majadahonda (primera paciente reclutada el 28 de agosto 2012).
 - Realización de trámites para multicéntrico y segunda financiación (PI12/02240).

3. Material y Métodos

- 2013:
 - Primera reunión de investigadores (el 25/04/2013).
 - Primera ronda de ampliación de centros.
- 2014:
 - Segunda reunión de investigadores (el 27/10/2014) (anexo 9).
 - Segunda ronda de ampliación de centros.
- 2015:
 - Realización de análisis intermedio de seguridad (anexo 10).
 - Reclutamiento de la última paciente del estudio (20/10/2015) en Hospital Infanta Sofía.
- 2016:
 - Última visita de la última paciente reclutada (23/03/2016).
 - En diciembre 2016 se procede a enviar informes de cierre del estudio a las autoridades pertinentes (AEMPS y ISCIII).
- 2017:
 - Pendiente de presentación oficial de resultados y publicación.

4. RESULTADOS

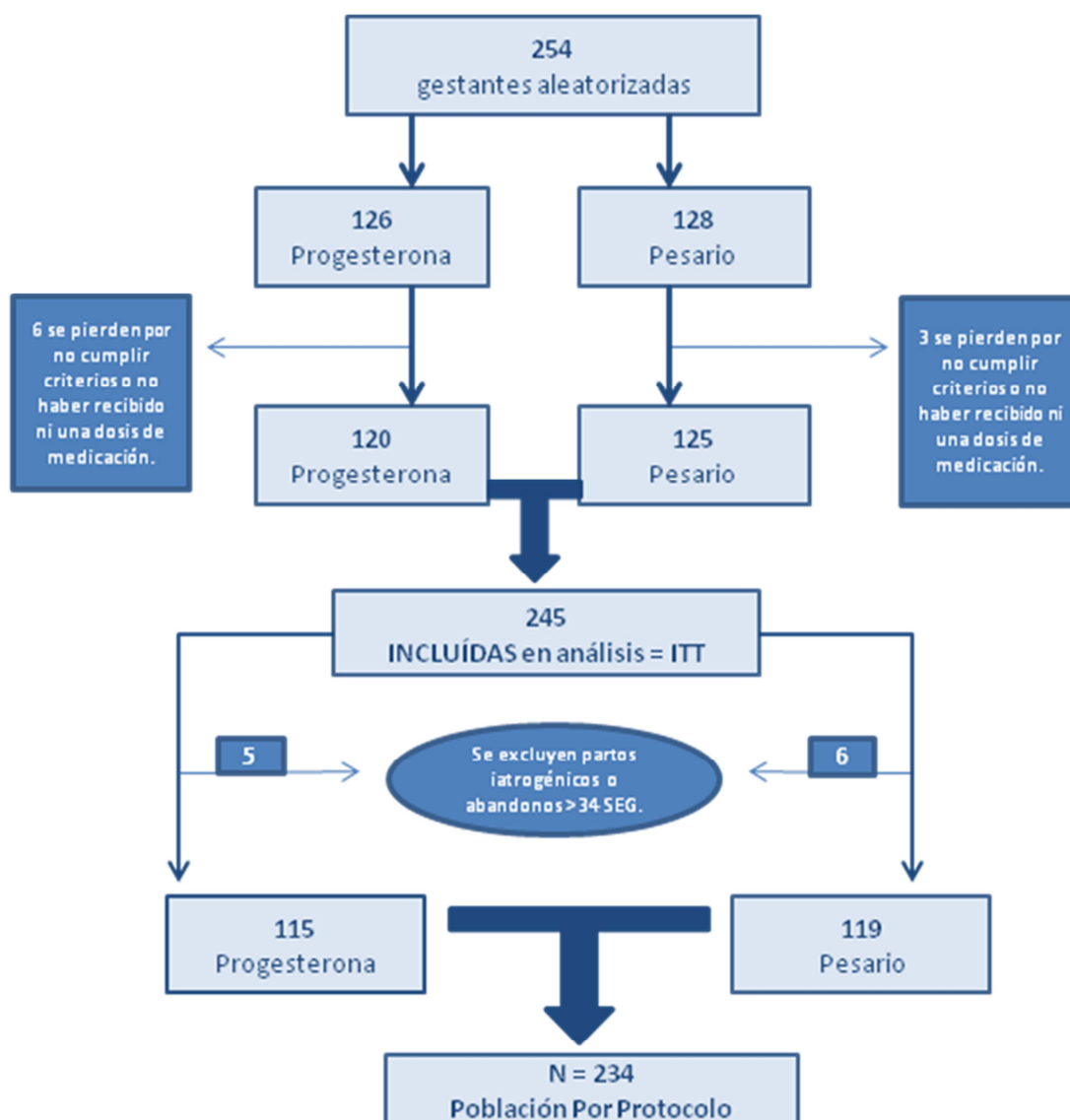


4.1 POBLACIONES DE ESTUDIO

En este estudio se aleatorizaron un total de 254 pacientes. De éstas, hubo nueve, seis del grupo progesterona y tres del grupo pesario, que no llegaron a incluirse en el análisis estadístico, dado que no cumplían criterios de inclusión, presentaban algún criterio de exclusión o no llegaron a recibir ninguna dosis de la medicación o no se las llegó a insertar el pesario.

Por lo tanto, en el análisis de los resultados se incluyeron los datos de 245 pacientes, siendo ésta nuestra Población Por Intención de Tratar (figura 13).

Figura 13: Población de estudio por ITT y PP.

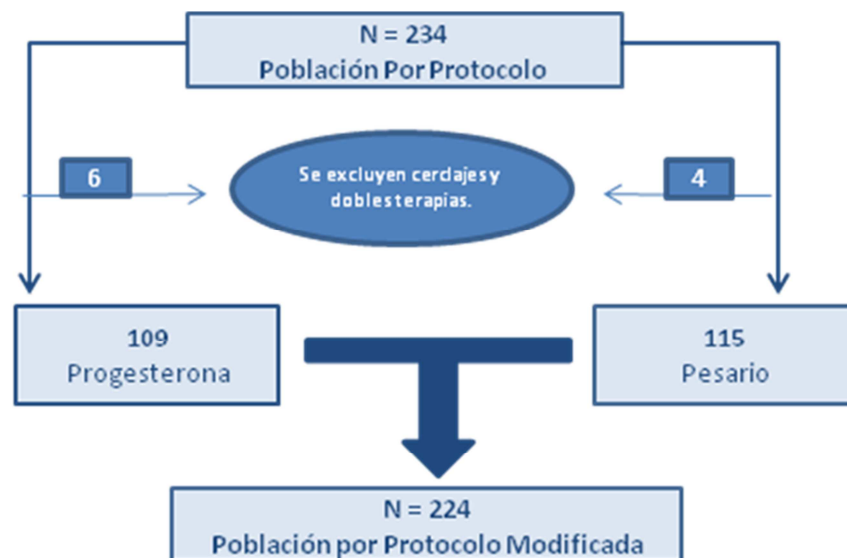


4. Resultados

Nuestra *Población Por Protocolo*, fue definida como todas las pacientes incluidas en la ITT excepto las que tuvieron un parto inducido por motivos médicos antes de las 34 SEG o abandonaron el estudio tras haber superado las 34 SEG. Se excluyen así pues, cinco pacientes del grupo de progesterona y seis del grupo Pesario, siendo nuestra *PP*=234 pacientes.

Con motivo de facilitar la comparación de nuestros resultados con otros artículos publicados recientemente, definimos una tercera población: Población Por Protocolo Modificada (figura 14), que se compone de todas las pacientes de la PP excluyendo aquellas pacientes que recibieron Cerclaje o doble terapia (pesario + progesterona) y las que tuvieron alguna desviación mayor al protocolo. Se excluyen así pues cuatro pacientes del grupo progesterona y seis del grupo de pesario, siendo nuestra *PPm*=224 pacientes.

Figura 14: Población Por Protocolo Modificada.



Los análisis estadísticos los realizamos de la siguiente manera:

- El análisis de las variables demográficas, las características basales y de seguridad fue un análisis por intención de tratar.
- El análisis de las variables de eficacia y los análisis por subgrupos lo realizamos de manera triple: por intención de tratar, por protocolo y por protocolo modificada.

Antes de comenzar con los resultados, queremos aclarar que en el cabecero de cada tabla siempre está reflejada la N de la población que estamos analizando, por ej. en ITT 245, 125 grupo pesario y 120 grupo progesterona. Queremos destacar que a veces la suma de los datos de la columna, no coinciden con la N de la población que analizamos; esto se debe a que existen datos “missing” en algunas de las variables. Los porcentajes entre paréntesis corresponden a las proporciones sobre el total de datos completos, excluyendo los missing.

4.2 VARIABLES DE ESTUDIO

4.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

4.2.1.1. ALEATORIZACIÓN Y CRITERIOS

Aunque inicialmente los investigadores que invitaban a participar a las pacientes al estudio debían haber comprobado que éstas cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión, hubo un total de 6 pacientes (3 del grupo pesario y 3 de progesterona) que no los cumplían. También se dio el caso de 3 pacientes (del grupo de progesterona) que tras haber consentido a la participación y haberse aleatorizado, decidieron abandonar el estudio antes de comenzar por no estar de acuerdo con el tratamiento que les habíamos asignado. Por lo tanto, aunque se recogió el consentimiento informado y se aleatorizaron 254 pacientes, al final se incluyen en el estudio y en el análisis estadístico un total de 245 pacientes (tabla 13).

Tabla 13: Aleatorización y Criterios.

VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL
	PROGESTERONA N=126 (%)	PESARIO N=128 (%)	
Firma consentimiento informado	126 (100%)	128 (100%)	254
Aleatorización	126 (100%)	128 (100%)	
Cumple criterios inclusión/exclusión	120 (95,2%)	125 (97,6%)	245
Recibida al menos 1 dosis			
Incluidas en el análisis	120 (95,2%)	125 (97,6%)	

4. Resultados

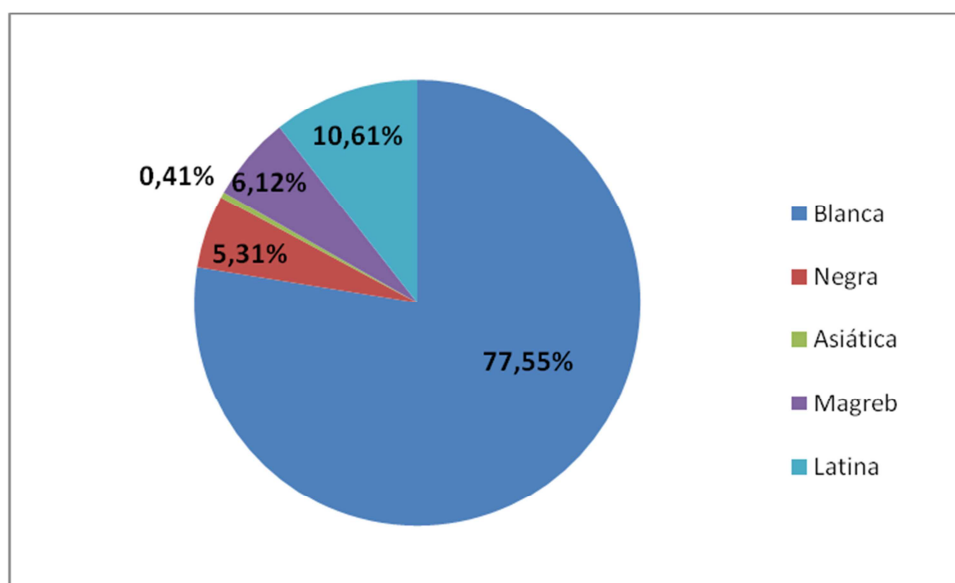
4.2.1.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Tabla 14: Características demográficas de las pacientes.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	
Raza	Blanca	92 (76,7%)	98 (78,4%)	190 (77,6%)
	Negra	5 (4,2%)	8 (6,4%)	13 (5,3%)
	Asiática	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,4%)
	Magreb	7 (5,8%)	8 (6,4%)	15 (6,1%)
	Latina	15 (12,5%)	11 (8,8%)	26 (10,6%)
Edad Materna (años) (Mediana; DE; Rango)		33 (5,49) [19-46]	33,33 (5,36) [21-44]	33 (5,42) [19-46]
Peso basal (kilos) (Media; DE; Rango)		63,26 (11,73) [45-106]	65,91 (14,32) [46-116]	64,61 (13,15) [45-116]
Altura (cm) (Media; DE; Rango)		162,9 (6,52) [149-181]	163,9 (7,21) [146-181]	163,4 (6,89) [146-181]
IMC (Media; DE; Rango)		23,81 (3,99) [16-38]	24,50 (4,78) [17-41]	24,16 (4,4) [16-41]
Fumadoras		20 (16,7%)	20 (16%)	40 (16,3%)
Nº Cigarros día (Media; DE; Rango)		8,65 (5,20) [1-20]	7,30 (4,62) [1-20]	7,98 (4,91) [1-20]

Con la tabla 14 podemos observar que las muestras son homogéneas en todas las variables a excepción del peso basal, dado que las mujeres del grupo pesario son 2,65 kilos más pesadas que las del grupo progesterona. Se trata de una diferencia pequeña, no estadísticamente significativa ($p=0,117$), y que no consideramos que afecte en absoluto a nuestros resultados.

Figura 15: Gráfico de distribución por raza.



4.2.1.3. VARIABLES DE HISTORIA MÉDICA

Tabla 15: Antecedentes médicos y quirúrgicos.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	TOTAL N=245 (%)
Enfermedades	SI	27 (22,5%)	33 (26,4%)	60 (24,5%)
	NO	93 (77,5%)	92 (73,6%)	185 (75,5%)
Cirugías Previas	SI	48 (40%)	58 (46,4%)	106 (43,3%)
	NO	72 (60%)	67 (53,6%)	139 (56,7%)
Medicación habitual	SI	23 (19,2%)	23 (18,5%)	46 (18,9%)
	NO	97 (80,8%)	101 (81,5%)	198 (81,1%)

Como observamos en la tabla 15, las pacientes de ambos grupos de tratamiento también son homogéneas en relación a los antecedentes personales. En el grupo PGv el 22,5% de las pacientes presentaban alguna enfermedad de base frente al 26,5% del grupo pesario para lo que casi el 19% de ellas precisaban medicación habitual (19,2% en grupo PGv frente al 18,5% del grupo pesario). Además, un 43,3% de ellas habían recibido algún tratamiento quirúrgico en el pasado (un 40% del grupo PGv frente a un 46,4% del grupo pesario). No encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables de antecedentes personales.

4. Resultados

Tabla 16: Enfermedades de las pacientes clasificadas por tipo.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=60 (%)
		PROGESTERONA N=27 (%)	PESARIO N=33 (%)	
Cardiovasculares	SI	2 (7,4%)	3 (9,1%)	5 (8,3%)
	NO	25 (92,6%)	30 (90,9%)	55 (91,7%)
Respiratorias	SI	1 (3,7%)	2 (6,1%)	3 (5%)
	NO	26 (96,3%)	31 (93,9%)	57 (95%)
Metabólicas	SI	9 (33,3%)	12 (36,4%)	21 (35%)
	NO	18 (66,7%)	21 (63,6%)	39 (65%)
Neurológicas	SI	2 (7,4%)	3 (9,1%)	5 (8,3%)
	NO	2 (7,4%)	3 (9,1%)	5 (8,3%)
Autoinmunes	SI	6 (22,2%)	6 (18,2%)	12 (20%)
	NO	21 (77,8%)	27 (81,8%)	48 (80%)
Otras	SI	11 (40,7%)	10 (30,3%)	21 (35%)
	NO	16 (59,3%)	23 (69,7%)	39 (65%)

En la tabla 16 y figura 16 se muestra la distribución del tipo de enfermedad de las pacientes, sin objetivarse diferencias entre grupos. Las enfermedades más comunes de nuestras pacientes fueron las de tipo metabólico que las padecían hasta un 35% (fundamentalmente problemas tiroideos).

Figura 16: Gráfico de tipo de enfermedades.

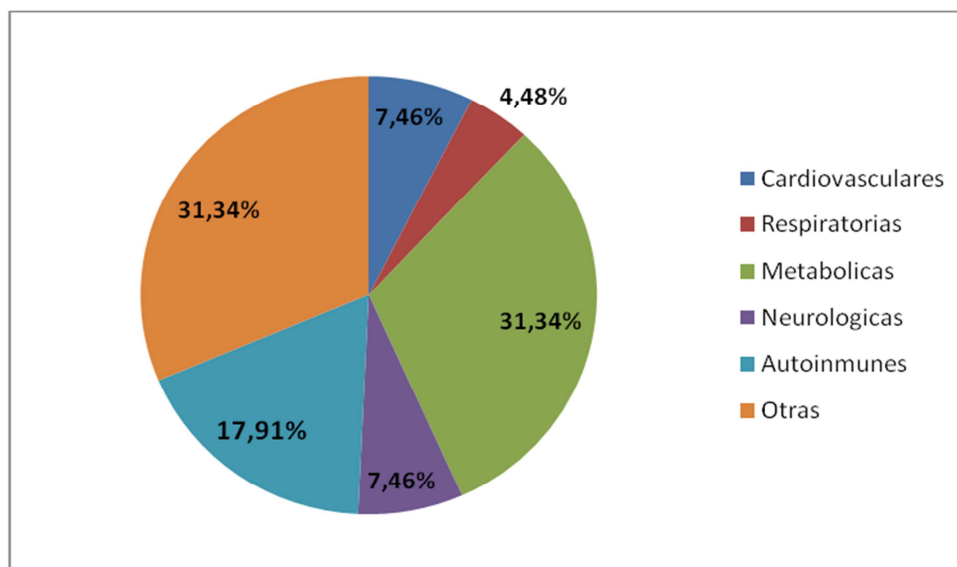


Tabla 17: Cirugías previas de las pacientes clasificadas por localización.

CIRUGÍAS PREVIAS	CATEGORIA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=106 (%)
		PROGESTERONA N=48 (%)	PESARIO N=58 (%)	
Abdominales	SI	14 (29,2%)	14 (24,1%)	28 (26,4%)
	NO	34 (70,8%)	44 (75,9%)	78 (73,6%)
Ginecológicas	SI	31 (64,6%)	29 (50%)	60 (56,6%)
	NO	17 (35,4%)	29 (50%)	46 (43,4%)
Otras	SI	19 (39,6%)	25 (43,1%)	44 (41,5%)
	NO	29 (60,4%)	33 (56,9%)	62 (58,5%)

En tabla 17 tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en relación con el tipo de cirugía previa que habían precisado. Con respecto a las cirugías ginecológicas, el 64,6% de las pacientes del grupo PGV habían tenido al menos un procedimiento quirúrgico ginecológico frente al 50% de las pacientes del grupo pesario ($p=0,169$).

Tabla 18: Estado serológico de las pacientes.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245
		PROGESTERONA N=120	PESARIO N=125	
VHB	Positivo	1 (0,9%)	1 (0,8%)	2 (0,9%)
	Negativo	111 (99,1%)	116 (99,1%)	227 (99,1%)
VHC	Positivo	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,5%)
	Negativo	99 (100%)	106 (99,1%)	205 (99,5%)
VIH	Positivo	114 (100%)	119 (100%)	233 (100%)
Lúes	Positivo	0 (0%)	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Toxoplasma: IgM	Negativo	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,5%)
Toxoplasma: IgG	Positivo	18 (15,9%)	29 (24,4%)	47 (20,3%)
Rubeola: IgG	Positivo	100 (87,7%)	110 (92,4%)	210 (90,1%)

Respecto al estado serológico de nuestras pacientes vemos (tabla 18) que el 90,1% de ellas están adecuadamente inmunizadas contra la Rubeola y el 20,3% son inmunes frente al Toxoplasma. Tuvimos un caso de Sífilis positiva (ya tratada durante el primer trimestre), dos casos de Hepatitis B y uno de Hepatitis C, que estaban en seguimiento médico. Tampoco se encuentran diferencias entre grupos de tratamiento.

4. Resultados

4.2.1.4. VARIABLE ACTIVIDAD LABORAL

Tabla 19: Actividad Laboral de las pacientes.

VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)
	PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	
Trabaja fuera del hogar	95 (79,2%)	91 (72,8%)	186 (75,9%)
No trabaja fuera del hogar	25 (20,8%)	34 (27,2%)	59 (24,1%)

El 75,9% de nuestras pacientes (tabla 19) desempeñaban *actividad laboral* fuera del hogar, sin existir diferencia entre los grupos de tratamiento (79,2% en grupo PGv frente a 72,8% en grupo pesario, $p=0,297$).

4.2.1.5. VARIABLES DE HISTORIA OBSTÉTRICA

Tabla 20: Antecedentes obstétricos de las pacientes.

VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)
	PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	
Nulíparas	54 (45,4%)	59 (47,2%)	113 (46,3%)
Múltiparas	65 (54,6%)	66 (52,8%)	131 (53,6%)

En relación a los antecedentes obstétricos (tabla 20), observamos que el 46,3% de nuestras pacientes eran nulíparas mientras que el 53,6% eran pacientes con al menos una gestación previa que superó las 14 semanas, sin observarse diferencias entre grupos (45,4% frente a 47,2%). En la tabla 21 vemos la distribución de las pacientes por número de hijos previos, sin observarse tampoco diferencias. En ambos grupos hubo un total de nueve pacientes que tenían cinco hijos previos o más.

Tabla 21: Número de hijos previos en pacientes multíparas.

VARIABLE Nº HIJOS	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL MULTÍPARAS N=131
	PROGESTERONA N=65 (%)	PESARIO N=66 (%)	
1	25 (38%)	23 (34,8%)	48 (36,6%)
2	16 (24,6%)	20 (30,3%)	36 (27,4%)
3	13 (20%)	9 (13,6%)	22 (16,7%)
4	2 (3%)	5 (7,5%)	7 (5,3%)
5	7 (10,7%)	4 (6%)	11 (8,4%)
6	1 (1,5%)	4 (6%)	5 (3,8%)
7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
8	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (0,7%)
9	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (0,7%)

Tabla 22: Antecedentes de parto pretérmino.

VARIABLE	CATEGORIA	GRUPO		TOTAL N=245 (%)
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	
PPPprevio <37SEG	SÍ	16 (13,3%)	12 (9,6%)	28 (11,4%)
	NO	104 (86,7%)	113 (90,4%)	217 (88,6%)

Con respecto a los antecedente de parto pretérmino previo, que como ya explicamos durante la introducción es un factor de riesgo de parto pretérmino en gestación actual, vemos que el 11,4% de nuestras pacientes habían presentado al menos un parto previo <37 SEG, sin existir diferencias significativas entre grupos (13,3% en grupo PGv frente a 9,6% en grupo pesario, $p=0,423$).

4. Resultados

4.2.1.6. VARIABLES BASALES A LA INCLUSIÓN AL ESTUDIO

Tabla 23: Características basales en momento de inclusión al estudio.

VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)
	PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125(%)	
EG a la aleatorización (Mediana; DE; Rango)	21,14 (0,94) [20-24]	21 (0,93) [20-24]	21,28 (0,94) [20-24]
Puntuación Bishop (Mediana; DE; Rango)	2 (1,41) [0-6]	3 (1,49) [0-7]	2 (1,46) [0-7]
Cervicometría eco 20 en mm (Media; DE; Rango)	20,96 (4,07) [2-25]	20,73 (4,12) [5-25]	20,85 (4,09) [2-25]
<15mm	9 (7,9%)	11 (9,2%)	20 (8,6%)
15-20mm	27 (23,7%)	30 (25,2%)	57 (24,5%)
Entre 20-25mm	78 (68,4%)	78 (65,5%)	156 (67%)
ZTG ausente	42 (36,2%)	42 (35,6%)	84 (35,9%)

La tabla 23 muestra que:

- La media de la *edad gestacional en el momento de la inclusión* al estudio fue de 21,28 semanas, sin existir diferencias entre grupos (21,14 SEG frente a 21 SEG).
- La *puntuación de Bishop* de exploración cervical en la visita basal es baja en ambos grupos, y aunque las diferencias entre grupos son pequeñas 2 vs. 3 sí se trata de una diferencia estadísticamente significativa (**p=0,039**) a favor del grupo de pesario. Es decir, las pacientes del grupo pesario presentaban un cérvix inicial ligeramente más favorable para el parto que las del grupo progesterona. Se trata de una diferencia que desde el punto de vista clínico no consideramos que tenga ninguna relevancia.
- La *media de longitud cervical* de las pacientes en su ecografía del segundo trimestre fue de 20,85mm, sin observar diferencias entre grupos de tratamiento (20,96mm frente a 20,73mm). Tampoco observamos diferencias cuando agrupamos las cervicometrías en 3 grupos (<15mm, entre 15-20mm y entre 20 y 25mm) categorías que se corresponden con los percentiles 3, 5 y 10 de la población respectivamente.
- En la ZTG no se objetiva ecográficamente en un 35,9% de las pacientes, sin encontrarse tampoco diferencias entre grupos de tratamiento.

Tabla 24: Estado de cultivos basales.

VARIABLE	CATEGORÍA		GRUPO DE TRATAMIENTO		
			PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	TOTAL N=245 (%)
CULTIVO VAGINAL/ENDOCERVICAL EN VISITA BASAL	No realizado		2 (1,8%)	3 (2,5%)	5 (2,1%)
	Normal		76 (66,7%)	75 (63%)	151 (64,8%)
	Anormal		36 (31,6%)	41 (34,5%)	77 (33%)
	Gérmen Positivo	Ureaplasma	21 (60%)	21 (52,5%)	42 (56%)
		Micoplasma	2 (5,7%)	2 (5,1%)	4 (5,4%)
		Chlamydia	0 (0%)	1 (2,4%)	1 (1,3%)
		Gonorrrea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Trichomonas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		Gardenella	3 (8,6%)	1 (2,4%)	4 (5,3%)
Cándida		13 (36,1%)	21 (51,2%)	34 (44,2%)	
NECESIDAD DE TRATAMIENTO	SÍ		29 (80,6%)	37 (90,2%)	66 (85,7%)

En la tabla 24 observamos el resultado de los cultivos vaginales y endocervicales realizados en el momento de la inclusión de las pacientes al estudio. Observamos que un 33% de ellas presentaron cultivos anormales, sin identificarse diferencias significativas entre grupos de tratamiento (31,6% del grupo PGv frente a 34,5% del grupo pesario, $p=0,330$). El número total de gérmenes positivos en cultivos anormales [85] no coincide con el número cultivos anormales [77] porque algunas pacientes presentaron la coexistencia de varios gérmenes. Tampoco coincide el número de pacientes con cultivo anormal [77] con el número de pacientes que recibieron tratamiento [66], porque en el caso de aislamiento de Cándida Vaginal en paciente completamente asintomática, se decidió según protocolo no tratar.

4. Resultados

4.2.1.7. VARIABLES DE SEGUIMIENTO GESTACIONAL

Tabla 25: Variables de seguimiento gestacional hasta ecografía del segundo trimestre.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)	p
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)		
Control hasta eco 20.	Completo	108 (94,7%)	116 (97,5%)	224 (96,1%)	0,325
	Incompleto	6 (5,3%)	3 (2,5%)	9 (3,9%)	
Amenaza de aborto.	SÍ	9 (7,9%)	15 (12,7%)	24 (10,3%)	0,281
	NO	105 (92,1%)	103 (87,3%)	208 (89,7%)	
ECO semana 12.	Normal	105 (92,9%)	109 (91,6%)	214 (92,2%)	0,811
	Anormal	8 (7,1%)	10 (8,4%)	18 (7,8%)	
Triple Screenig.	SÍ	100 (87,7%)	108 (90,8%)	208 (89,3%)	0,527
	NO	14 (12,3%)	11 (9,2%)	25 (10,7%)	

En esta tabla 25 exponemos las variables de seguimiento gestacional hasta el momento de la inclusión al estudio. El 96,1% de nuestras pacientes realizaron un control de la gestación completo antes de la ecografía del segundo trimestre. El 89,3% aceptaron realizar el triple screening junto a la ecografía de la semana 12 y sólo el 7,8% presentaron algún hallazgo en la ecografía 12 (como insuficiencia tricuspídea o aumento del IP de las arterias uterinas). Un 10,3% de nuestras pacientes tuvieron metrorragia durante el primer trimestre. En ninguna de estas variables se identifican diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento.

Tabla 26: Variables de seguimiento gestacional: Hemoglobina, Urocultivo y estado de EGB.

VARIABLE		CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL	P
			PROGESTERONA	PESARIO	N=245 (%)	
			N=120 (%)	N=125 (%)		
Hemoglobina (Media; DE)		2º trimestre	11,67 gr/dl; (1,5)	11,70 gr/dl (1,4)	11,69 gr/dl(1,4)	0,838
		3er trimestre	11,70 gr/dl (1,5)	11,81 gr/dl (1,9)	11,76 gr/dl (1,7)	0,645
Urocultivo	2º Trimestre	Normal	82 (71,9%)	79 (66,9%)	161 (69,4%)	0,590
		Anormal	6 (5,3%)	10 (8,5%)	16 (6,9%)	
		No realizado	26 (22,8%)	29 (24,6%)	55 (23,7%)	
	3º Trimestre	Normal	59 (53,6%)	65 (56%)	124 (54,9%)	0,906
		Anormal	7 (6,4%)	6 (5,2%)	13 (5,7%)	
		No Realizado	44 (40%)	45 (38,8%)	89 (39,4%)	
Estreptococo Agalactiae		Positivo Orina	4 (3,5%)	6 (5%)	10 (4,3%)	0,338
		CVR positivo	7 (6,1%)	15 (12,6%)	22 (9,4%)	
		CVR negativo	88 (77,2%)	82 (68,9%)	170 (73%)	
		No realizado	15 (13,2%)	16 (13,4%)	27 (11,8%)	

Con la tabla 26 podemos afirmar que tampoco existen diferencias entre grupos de tratamiento respecto a los valores de hemoglobina ni los resultados de los urocultivos por trimestres. Tampoco en cuanto al estado de portadoras del *Estreptococo Agalactiae*, que podría influir en los resultados perinatales (77,19% frente a 68,91%, $p=0,338$).

Tabla 27: Variables de seguimiento gestacional: Diabetes Gestacional, Preclampsia y Sludge

VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)	P
	PROGESTERONA	PESARIO		
	N=120 (%)	N=125 (%)		
Diabetes Gestacional	7 (6,2%)	8 (6,8%)	15 (6,5%)	1,00
Preclampsia	3 (2,6%)	7 (5,9%)	10 (4,3%)	0,330
Sludge	28 (24,3%)	25 (21%)	53 (22,6%)	0,640

4. Resultados

En esta tabla 27 observamos que tampoco existen diferencias entre grupos de tratamiento cuando analizamos complicaciones gestacionales que podrían influir en una finalización prematura de la gestación, como son la diabetes gestacional (6,2% vs. 6,8%) o la preeclampsia (2,6% vs. 5,9%, $p=0,33$). La presencia de Sludge en la ecografía transvaginal que se realizaba a las pacientes durante las visitas de seguimiento gestacional, fue la misma en ambos grupos de tratamiento (24,3% en progesterona y 21% en pesario, $p=0,64$).

4.2.1.8. VARIABLES DE PARTO

Tabla 28: Características del parto.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)	p
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)		
Tipo de parto	Eutócico	86 (78,9%)	82 (70,1%)	168 (74,3%)	0,222
	Instrumental	12 (11%)	14 (12%)	26 (11,5%)	
	Cesárea	11 (10,1%)	21 (17,9%)	32 (14,2%)	
Razón de ingreso para parto	Parto en curso	57 (52,3%)	57 (48,7%)	114 (50,4%)	0,384
	RPM	30 (27,5%)	28 (23,9%)	58 (25,7%)	
	Inducción	19 (17,4%)	22 (18,8%)	41 (18,1%)	
	Cesárea Programada	2 (1,8%)	4 (3,4%)	6 (2,6%)	
	Otros	1 (0,9%)	6 (5,1%)	7 (3,1%)	
Causa de inducción	Materna	4 (21%)	9 (40,9%)	13 (31,7%)	0,199
	Fetal	15 (78,9%)	13 (59,1%)	28 (68,3%)	
Causa de cesárea programada	Materna	1 (50%)	2 (50%)	3 (50%)	1,00
	Fetal	1 (50%)	2 (50%)	3 (50%)	

En esta tabla 28 exponemos las variables del parto analizadas y podemos observar que tampoco existen diferencias entre grupos de tratamiento. Casi la tercera parte de nuestras pacientes (74,3%) tuvieron un parto eutócico, un 11,5% tuvieron un parto vaginal de tipo instrumental y entre las pacientes del estudio hubo un 14,2% de cesáreas. Los motivos de ingreso más comunes de parto fueron el parto en curso (50,4%) y la rotura prematura de membranas (25,7%). Hubo una tasa del 18% de inducciones de parto y una del 2,6% de cesáreas programadas.

Tabla 29: Tipo de Rotura Prematura de Membranas por edad gestacional.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=58 (%)	p
		PROGESTERONA N=30 (%)	PESARIO N=28 (%)		
Tipo de RPM	>37 SEG	19 (63,3%)	16 (57,1%)	35 (60,3%)	0,697
	34-37 SEG	4 (13,3%)	5 (17,9%)	9 (15,5%)	
	32-34 SEG	3 (10%)	3 (10,7%)	6 (10,3%)	
	28-32 SEG	3 (10%)	1 (3,6%)	4 (6,9%)	
	<28 SEG	1 (3,3%)	3 (10,7%)	4 (6,9%)	

En la tabla 29 describimos las roturas prematuras de membranas según la edad gestacional. Podemos destacar que el 60,3% se dieron en gestantes de más de 37 semanas, un 15,5% entre la 34 y 37 SEG y un 34,1% por debajo de las 34 SEG. Tampoco se objetivan diferencias entre grupos ($p=0,697$).

Tabla 30: Antibioterapia durante el parto.

VARIABLE	CATEGORIA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL	p
		PROGESTERONA	PESARIO		
Necesidad de antibióticos intraparto	SÍ	34 (31,2%)	41 (35,6%)	75 (33,5%)	0,572
	NO	75 (68,8%)	74 (64,3%)	149 (66,5%)	
	EGB	10 (8,3%)	15 (12%)	25 (10,2%)	0,402
	Pretérmino sin EGB	12 (10%)	12 (9,6%)	24 (9,8%)	1,00
	>12 h Bolsa Rota	12 (10%)	8 (6,4%)	20 (8,2%)	0,356
	Fiebre intraparto	0 (0%)	6 (14,6%)	6 (8%)	<u><0,05</u>
Cumplimentación de profilaxis GBS	Completa	9 (90%)	13 (86,7%)	22 (88%)	1,00
	Incompleta	1 (10%)	2 (13,3%)	3 (12%)	

En esta tabla 30 reseñamos el número de pacientes que precisaron antibioterapia durante el parto (31,2% vs. 35,6%, $p=0,572$) y detallamos las razones por las que lo necesitaron: *Estreptococo Agalactiae* positivo (8,3% vs. 12%, $p=0,402$), parto pretérmino con estado del *Estreptococo Agalactiae* desconocido (un 10% vs. 9,6%), bolsa rota de más de 12 horas (10% vs. 6,4%, $p=0,356$) y por último aparición de fiebre materna durante el parto (8% en total). No se objetivan diferencias entre grupos salvo en el caso de *fiebre materna*, que llama la atención que se dio sólo en seis pacientes pero las seis pertenecían al grupo de pesario (0% vs. 14,6%, $p < 0,05$).

4. Resultados

4.2.1.9. VARIABLES NEONATO

Tabla 31: Características Basales de los neonatos.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO		TOTAL	p
		PROGESTERONA	PESARIO		
SEXO	Masculino	58 (53,2%)	61 (52,6%)	119 (52,9%)	1,00
	Femenino	51 (46,8%)	55 (47,4%)	106 (47,1%)	
PH al nacimiento		7,26 (0,09) [7,25-7,28]	7,28 (0,08) [7,26-7,29]	7,27 (0,09) [7,26-7,28]	0,270
APGAR (Mediana; DE; Rango)	Apgar 1	9 (1,6) [0-10]	9 (2,4) [0-10]	9 (2) [0-10]	0,556
	Apgar 2	10 (1,6) [0-10]	10 (2,2) [0-10]	10 (1,8) [0-10]	0,126

Analizando las variables de los recién nacidos en esta tabla 31, observamos que no existen diferencias entre grupos respecto al sexo neonatal, ni con respecto al ph al nacimiento, ni con la puntuación de Apgar al minuto ni a los cinco minutos de vida.

4.2.2. VARIABLES DE EFICACIA

Las variables de eficacia las hemos analizado para las tres poblaciones de estudio (ITT, PP y PPm).

En el apartado de variable principal mostramos los resultados para las tres poblaciones, pero en el resto de variables de eficacia (secundarias y subgrupos), mostramos los resultados del análisis para población PP. Los análisis para la población ITT y PPm se adjuntan en los anexos 11 y 12 respectivamente.

4.2.2.1. VARIABLE PRINCIPAL

Tabla 32: Parto espontáneo antes de las 34 SEG para la población de estudio ITT, PP y PPm.

VARIABLE	POBLACIÓN	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL	p
			PROGESTERONA	PESARIO		
Parto Espontáneo <34 SEG	ITT (N=245)	SÍ	23 (19,2%)	25 (20%)	48 (19,6%)	0,875
		NO	97 (80,8%)	100 (80%)	197 (80,4%)	
	PP (N=234)	SÍ	18 (15,7%)	20 (16,8%)	38 (16,2%)	0,863
		NO	97 (84,3%)	99 (83,2%)	196 (83,8%)	
	PPm (N=224)	SÍ	12 (11%)	16 (13,9%)	28 (12,5%)	0,551
		NO	97 (89%)	99 (86,1%)	196 (87,5%)	

En esta tabla 32 se observa que no existen diferencias entre grupos de tratamiento en cuanto a la tasa de parto prematuro espontáneo por debajo de las 34 semanas de edad gestacional, para ninguna de las tres poblaciones analizadas. Para la población PP hubo un 15,7% de parto espontáneo antes de las 34 SEG frente a un 16,8% en el grupo de pesario, con un valor de p de 0,863 sin significación estadística. Tampoco se encuentran diferencias para población ITT (19,2% vs. 20%, p=0,875) ni para la PPm (11% vs 13,9%, p=0,551).

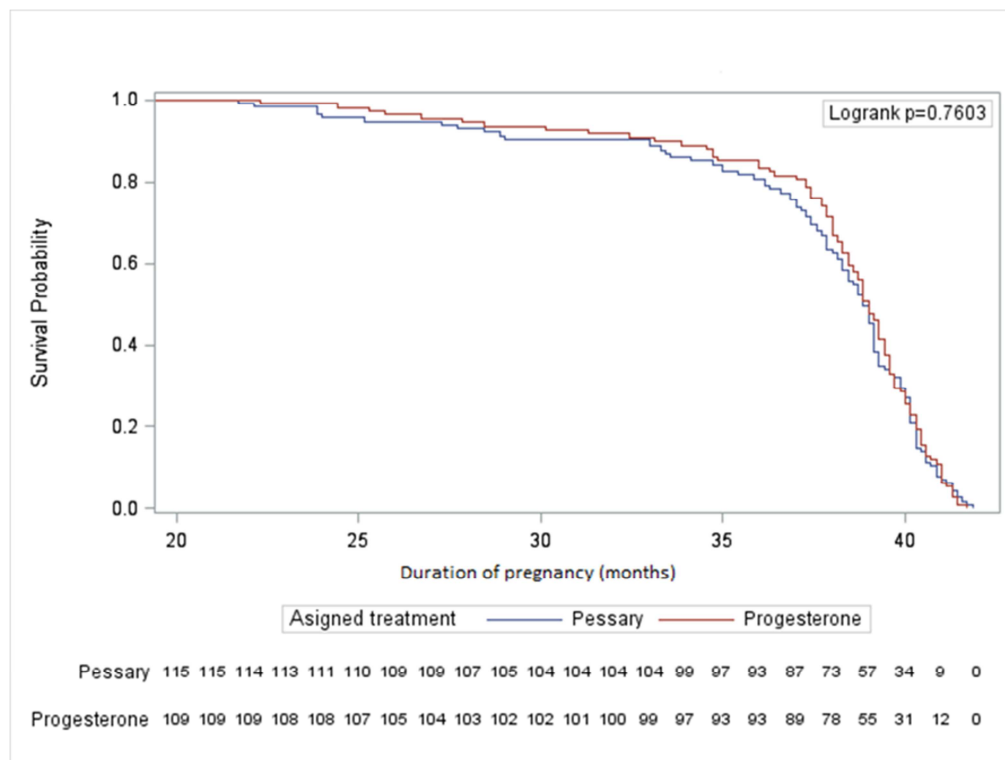
Tabla 33: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34SEG para las tres poblaciones de estudio.

POBLACIÓN	PESARIO N n (%)	PROGESTERONA N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
ITT	125,25 (20%)	120,23 (19,2%)	1,054*[0,561;1,982]* 0,374	1,043*[0,628;1,734]* 0,385	0,008*[-0,091;0,108]* 0,340
PP	119,20 (16,8%)	115,18 (15,7%)	1,089*[0,543;2,183]* 0,327	1,074*[0,599;1,923]* 0,338	0,012*[-0,083;0,106]* 0,285
PPm	115,16 (13,9%)	109,12 (11%)	1,306*[0,588;2,905]* 0,164	1,264*[0,627;2,548]* 0,174	0,029*[-0,057;0,115]* 0,117

4. Resultados

En la columna de la derecha de esta tabla 33 observamos que no se demuestra la no inferioridad del pesario frente a la progesterona en ninguna de las tres poblaciones de estudio. El límite establecido para demostrar la no inferioridad, como ya se ha descrito previamente en el capítulo *Material y Métodos* fue del 4%. En la columna de la derecha se objetiva que el valor -0,04 está incluido en el intervalo de confianza, motivo por el cual en nuestro estudio no encontramos inferioridad del pesario frente a la progesterona para la tasa de parto espontáneo antes de las 34 SEG.

Figura 17: Gráfico de supervivencia para población PP.



La figura 17 muestra cómo según van aumentando las semanas de gestación disminuye la probabilidad de continuar embarazadas porque se desencadena el parto, y como no existen diferencias entre tratamientos (ya que las curvas casi se superponen). Con esta figura objetivamos de manera visual la no inferioridad del pesario frente a la progesterona.

4.2.2.2. VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA MATERNA

Tabla 34: Variables secundarias de eficacia materna.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=234 (%)	P
		PROGESTERONA N=115 (%)	PESARIO N=119 (%)		
Parto Espontáneo <37SEG	SÍ	24 (20,9%)	29 (24,4%)	53 (22,6%)	0,535
	NO	91 (79,1%)	90 (75,6%)	181 (77,4%)	
Parto Espontáneo <28SEG	SÍ	12 (10,4%)	12 (10,1%)	24 (10,3%)	1,00
	NO	103 (89,6%)	107 (89,9%)	210 (89,7%)	
RPM <34SEG	SÍ	7 (5,8%)	7 (5,6%)	14 (5,7%)	0,937
	NO	113 (94,2%)	118 (94,4%)	231 (94,3%)	
RPM <37SEG	SÍ	11 (9,2%)	12 (9,6%)	23 (9,4%)	0,907
	NO	109 (90,8%)	113 (90,4%)	222 (90,6%)	
EG al Parto (Mediana; DE; Rango)		39 (3,84) [22,2-41,7]	38,9 (4,44) [21,7-41,8]	38,9 (4,16) [21,7-41,8]	0,292
Parto <34SEG	SÍ	18 (15,7%)	20 (16,8%)	38 (16,2%)	0,863
	NO	97 (84,3%)	99 (83,2%)	196 (83,8%)	
Parto <37SEG	SÍ	26 (22,6%)	32 (26,9%)	58 (24,8%)	0,453
	NO	89 (77,4%)	87 (73,1%)	176 (75,2%)	
Parto <28SEG	SÍ	12 (10,4%)	12 (10,1%)	24 (10,3%)	1,00
	NO	103 (89,6%)	107 (89,9%)	210 (89,7%)	

Con esta tabla 34 podemos manifestar que no encontramos diferencias entre grupos de tratamiento para ninguna de las variables secundarias analizadas de eficacia materna. El 20,9% de las pacientes del grupo de PGv presentaron un parto espontáneo antes de la 37 SEG frente al 24,4% del grupo pesario con una p no significativa de 0,535. Un 10,4% de las del grupo PGv presentaron parto <28 SEG frente al 10,1% del grupo pesario (p=1,00). Con respecto a la RPM, el 5,8% del grupo PGv frente al 5,6% del grupo pesario (p=0,937) rompieron la bolsa por debajo de las 34 SEG y el 9,2% vs. 9,6% (p=0,907) la rompieron antes de las 37 SEG. Tampoco hay diferencias cuando comparamos los partos en general por debajo de las 28, 34 y 37 SEG sin limitarnos exclusivamente a los espontáneos ni en la edad gestacional al parto (39 SEG vs. 38,9 SEG).

4. Resultados

Tabla 35: Necesidad de Tocolisis por grupo de tratamiento.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=52 (%)	p
		PROGESTERONA N=22 (%)	PESARIO N=30 (%)		
Necesidad de tocolisis	SI	12 (54,5%)	7 (23,3%)	19 (36,5%)	<0,05
	NO	10 (45,4%)	23 (76,7%)	33 (63,5%)	
Tipo de tocolisis	Atosiban	11 (91,7%)	7 (100%)	18 (94,7%)	1,00
	Ritodrine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nifedipino	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
Nº de ciclos de tocolisis (Media; DE; Rango)		0,91 (0,30) [0-1]	1,14 (0,38) [1-2]	1,00 (0,34) [0-2]	0,165

De las pacientes que requirieron ingreso durante el seguimiento, 23 del grupo progesterona (20%) y 32 del grupo pesario (26,9%) sin existir diferencias significativas entre grupos ($p=0,219$), objetivamos que las pacientes del grupo progesterona precisaron más tratamiento tocolítico durante los ingresos hospitalarios que las pacientes del grupo pesario (54,5% vs 23,3%) con una significación estadística de **$p < 0,05$** (tabla 35). Por otro lado, no objetivamos diferencias entre grupos ni en el tipo de tocolítico utilizado ni en el número de ciclos administrados.

4.2.2.3. VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA NEONATALES

Tabla 36: Variables secundarias de eficacia neonatales.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO TRATAMIENTO			p
		PROGESTERONA N=115 (%)	PESARIO N=119 (%)	TOTAL	
Peso al nacer (Media; DE)		2.988 gr (738 gr)	2.874 gr (794 gr)	2.930 gr (769gr)	0,263
Peso al nacer agrupado	<2.500 gr	27 (23,5%)	36 (30,2%)	63 (26,9%)	0,439
	<2.000 gr	15 (23%)	19 (15,6%)	34 (14,5%)	
	<1.500 gr	14 (12,2%)	15 (12,6%)	29 (12,4%)	
Mortalidad	TOTAL	3 (2,7%)	5 (4,3%)	8 (3,5%)	0,722
	Fetal	1 (0,9%)	4 (3,4%)	5 (2,2%)	0,371
	Neonatal	2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (1,4%)	0,617
Morbilidad Neonatal (Sí)	TOTAL	19 (17,1%)	24 (20,9%)	43 (19%)	0,501
	Necesidad de ingreso	17 (15,6%)	22 (19,5%)	39 (17,6%)	0,486
	Necesidad de ingreso en UCI	12 (11,1%)	13 (11,5%)	25 (11,3%)	1,00
	Sd. Distres Respiratorio	5 (4,6%)	7 (6,3%)	12 (5,5%)	0,766
	Necesidad ventilación mecánica	8 (7,4%)	7 (6,3%)	15 (6,8%)	0,795
	Hemorragia interventricular	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,491
	Enterocolitis necrotizante	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,00
	Retinopatía Prematuridad	1 (0,9%)	2 (1,8%)	3 (1,4%)	1,00
Maduración Pulmonar Fetal	SI	27 (24,1%)	23 (19,8%)	50 (21,9%)	0,524
	Edad gestacional (DE)	29 (3,2)	27,69 (3,4)	28,4 (3,3)	0,164
	Repetición de dosis	5 (18,5%)	6 (26,1%)	11 (22%)	0,733

En la tabla 36 se exponen las variables secundarias de eficacia neonatal analizadas, y cómo los resultados son similares para ambos grupos de tratamiento sin encontrar diferencias con significación estadística para ninguna de ellas. El peso del recién nacido es similar entre grupos (2.988gr en grupo PGv frente a 2.874gr en grupo pesario, $p=0,263$), la tasa de mortalidad total también (2,7% vs. 4,3%, $p=0,722$) y lo mismo ocurre para la tasa de morbilidad analizada como total (17,1% vs. 20,9%, $p=0,501$) y por patologías (valores de p entre 0,486 y 1,00).

4. Resultados

4.2.2.4. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Comenzamos verificando que los subgrupos previstos para el análisis, definido en el Plan de Análisis Estadístico (PAE), tenían relevancia desde el punto de vista estadístico. Para ello lo primero fue realizar análisis de regresión logística univariante para cada uno de los subgrupos (tabla 37) objetivando significación estadística sólo en 2 variables:

1. *La cervicometría*: analizada tanto como variable continua (en mm) como variable categórica ($>15\text{mm}$ vs. $\leq 15\text{mm}$) nos muestra que a menor longitud cervical inicial mayor riesgo de padecer un parto $<34\text{SEG}$.
2. *El Sludge positivo*: el identificar un Sludge presente en la ecografía transvaginal también se asocia a mayor riesgo de padecer un parto $<34\text{SEG}$.

Pero como podemos observar en la columna de la derecha de la tabla 37, ninguna de estas significaciones estadísticas se mantiene en el análisis multivariante.

Tabla 37: Análisis de regresión logística univariante y multivariante por subgrupos.

VARIABLE DE REFERENCIA		PE <34SEG	No PE <34SEG	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
		N=38	N=196	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Longitud cervical	Variable continua en mm			0,775	0,707-0,850	<u><0,0001</u>	0,937	0,411-2,135	0,876
	LC >15mm vs. ≤15	20 (62,50)	185 (94,39)	0,099	0,039-0,254	<u><0,0001</u>	0,842	0,376-1,888	0,677
Paridad	ML sin PPPrevio vs. NL	14 (37,84)	83 (42,35)	0,843	0,395-1,802	0,660	NA	NA	NA
	ML con PPPrevio vs. NL	5 (13,51)	23(11,73)	1,087	0,365-3,238	0,881			
Sludge	Positivo vs. Negativo	16 (42,11)	37 (18,88)	3,125	1,496-6,529	<u><0,05</u>	0,873	0,429-1,780	0,710
ZTG	Presente vs. Ausente	20 (58,82)	122 (64,55)	0,785	0,372-1,653	0,523	NA	NA	NA
Antecedentes de PPPrevio	Sí vs. NO	5 (13,16)	23 (11,73)	1,140	0,404-3,212	0,805	NA	NA	NA
Cultivo Basal	Normal vs. Anormal	17 (53,13)	131 (66,84)	0,565	0,262-1,221	0,147	0,922	0,434-1,959	0,833

4. Resultados

Después procedemos a realizar un análisis de no inferioridad de pesario vs. progesterona para cada subgrupo.

Tabla 38: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según la longitud cervical en la ecografía del segundo trimestre.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119
SÍ	Cérvix < 15mm	7	10
	Cérvix < 20mm	9	13
	Cérvix 20-25mm	9	7
NO	Cérvix < 15mm	5	4
	Cérvix < 20mm	17	14
	Cérvix 20-25mm	80	85

CATEGORÍA	PESARIO N n(%)	PGv N n(%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Cérvix <15mm	14,10 (71,4)	12,7 (58,3)	1,786*[0,349;9,127]* 0,346	1,224*[0,684;2,191]* 0,386	0,1310*[-0,235;0,497]* 0,360
Cérvix <20mm	27,13 (48,1)	26,9 (34,6)	1,754*[0,580;5,300]* 0,201	1,391*[0,721;2,684]* 0,222	0,1350*[-0,127;0,398]* 0,191
Cérvix 20-25mm	92,7 (7,6)	89,9 (10,1)	0,732*[0,260;2,058]* 0,769	0,752*[0,293;1,933]* 0,774	-0,0250*[-0,108;0,058]* 0,723

En la tabla 38, que muestra los resultados del análisis de no inferioridad del pesario frente a la progesterona según la longitud cervical a la inclusión, no observamos que un tratamiento sea inferior al otro en términos de Parto Espontáneo antes de las 34SEG. Para cérvix <15mm observamos un porcentaje de parto <34 SEG de 71,4% en el grupo pesario frente a 58,3% en grupo PGv con una diferencia de riesgo no significativa de 0,360. Tampoco encontramos diferencias para los cérvix < 20mm (48,1% en pesario vs. 34,6% en PGv, p=0,191) ni para cérvix entre 20 y 25mm (7,6% vs. 10,1%, p=0,723).

Tabla 39: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según paridad.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119
SÍ	Nulíparas	8	10
	Múltiparas	9	10
NO	Nulíparas	42	48
	Múltiparas	55	51

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Nulíparas	58,10 (17,2)	50,8 (16,0)	1,094*[0,395;3,026]* 0,503	1,078*[0,461;2,519]* 0,513	0,0120*[-0,128;0,153]* 0,465
Múltiparas	61,10 (16,4)	64,9 (14,1)	1,198*[0,451;3,186]* 0,369	1,166*[0,509;2,672]* 0,380	0,0230*[-0,1030;0,149]* 0,325

En la tabla 39, no observamos que un tratamiento sea inferior al otro en términos de Parto Espontáneo antes de las 34 SEG cuando realizamos análisis clasificando a las pacientes por su paridad. En el grupo pesario un 17,2% de la nulíparas tuvieron PE < 34SEG frente al 16% de las nulíparas del grupo PGv (p=0,465) y un 16,4% de las múltiparas del grupo pesario frente a un 14,1% de las múltiparas del grupo PGv (p=0,325).

Tabla 40: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según los antecedentes de parto prematuro previo.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119 (%)
SÍ	No parto pretérmino previo	14	18
	Sí parto pretérmino previo	4	2
NO	No parto pretérmino previo	84	89
	Sí parto pretérmino previo	13	10

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
SÍ PPPrevio	12,2 (16,7)	17,4 (23,5)	0,650*[0,098;4,290]* 0,863	0,708*[0,154;3,265]* 0,868	-0,069*[-0,360;0,223]* 0,847
NO PPPrevio	107,18 (16,8)	98,14 (14,3)	1,213*[0,568;2,593]* 0,239	1,178*[0,619;2,239]* 0,250	0,0250*[-0,074;0,124]* 0,196

4. Resultados

Tampoco clasificando a las pacientes por antecedentes de prematuridad, encontramos inferioridad de pesario vs. progesterona en términos de Parto Espontáneo antes de las 34 SEG (tabla 42). No encontramos diferencia de riesgo significativa; en pacientes con parto prematuro previo (16,7% vs. 23,5%, $p=0,847$) ni tampoco en las pacientes sin antecedentes de prematuridad (16,8% vs. 14,3%, $p=0,196$).

Tabla 41: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según el estado de los cultivos basales.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119
SÍ	Normal	9	8
	Anormal	6	8
NO	Normal	66	65
	Anormal	29	32

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Normal	73,8 (11,0)	75,9 (12,0)	0,903*[0,328;2,483]* 0,622	0,913*[0,373;2,238]* 0,630	-0,010*[-0,113;0,092]* 0,572
Anormal	40,8 (20,0)	35,6 (17,1)	1,208*[0,374;3,900]* 0,479	1,167*[0,448;3,036]* 0,490	0,029*[-0,147;0,205]* 0,445

En esta tabla 41, observamos que tampoco clasificando a las pacientes por la normalidad o anormalidad de sus cultivos vaginales y endocervicales a la inclusión al estudio, somos capaces de demostrar inferioridad de pesario vs. progesterona en términos de Parto Espontáneo antes de las 34 SEG. La diferencia de riesgo entre los grupos de tratamientos analizados para los subgrupos de cultivos normales y anormales, no es significativa ($p=0,572$ para cultivos normales y $p=0,445$ para los cultivos anormales).

Tabla 42: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según los marcadores ecográficos.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119
SÍ	Sludge	9	8
	ZTG presente	11	9
	ZTG ausente	4	10
NO	Sludge	10	7
	ZTG presente	58	64
	ZTG ausente	38	29

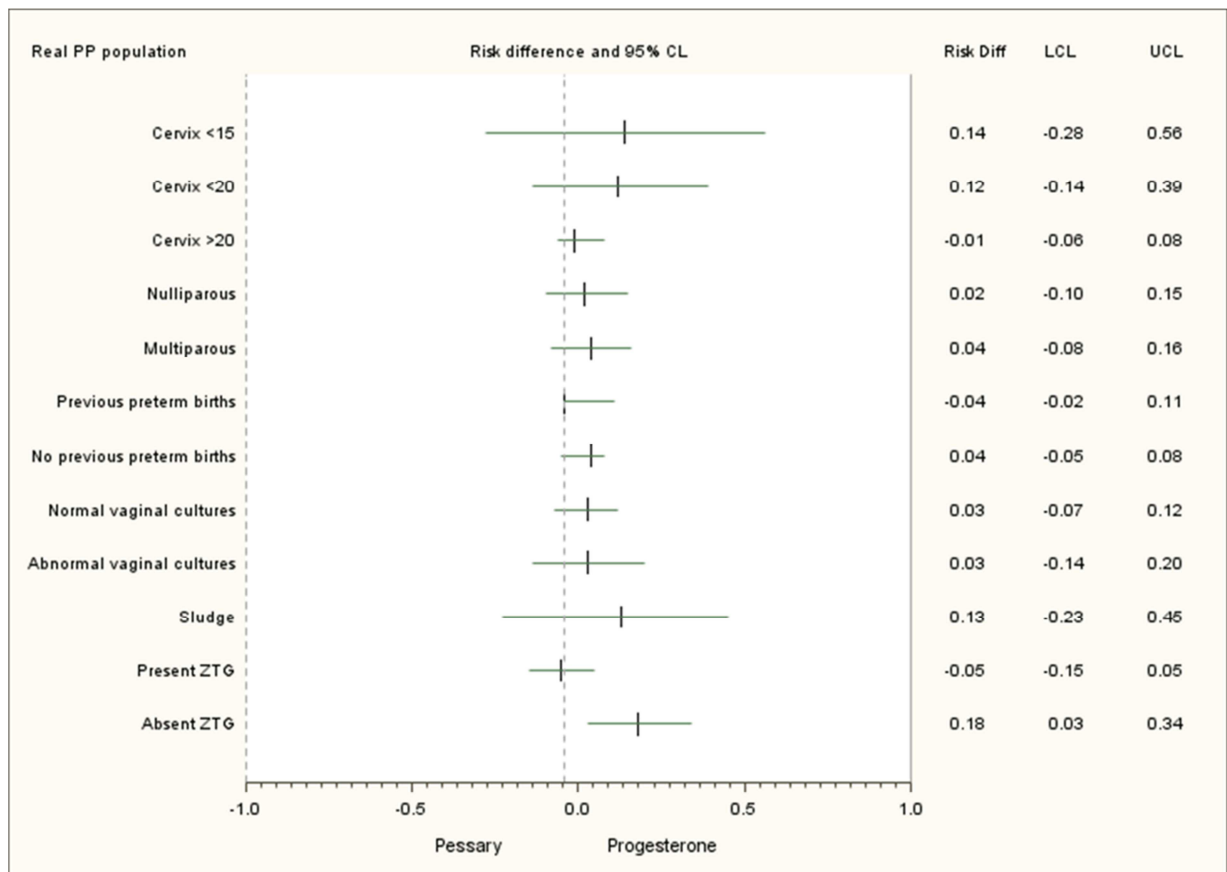
CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Sludge	13,6 (46,2)	15,5 (33,3)	1,714*[0,371;7,918]* 0,370	1,385*[0,549;3,494]* 0,387	0,128*[-0,233;0,489]* 0,361
ZTG ausente	39,10 (25,6)	42,4 (9,5)	3,276*[0,933;11,51]* <0,05	2,692*[0,919;7,884]* <0,05	0,161*[-0,002;0,324]* <0,05
ZTG presente	73,9 (12,3)	69,11 (15,9)	0,741*[0,287;1,917]* 0,953	0,773*[0,342;1,751]* 0,954	-0,036*[-0,151;0,079]* 0,947

Esta tabla 42 muestra los resultados del análisis de no inferioridad del pesario frente a la progesterona según los marcadores ecográficos seleccionados (presencia de Sludge y Zona de Transformación Glandular presente o ausente). En ella observamos que en las pacientes que tienen ZTG ausente, el pesario es inferior a la progesterona; las pacientes del grupo pesario con ZTG ausente tienen más parto <34 SEG que las del grupo de progesterona (25,6% vs. 9,5% con una **p<0,05**). Este hallazgo es estadísticamente significativo no sólo para la población PP que estamos analizando aquí, sino también para las poblaciones ITT y PPM (ver anexos 11 y 12). No se demuestra inferioridad del pesario frente a la progesterona en el subgrupo de pacientes con Sludge (p=0,361) o ZTG presente (p=0,947).

La figura 18 muestra el análisis de no inferioridad de pesario vs. progesterona para todos los subgrupos analizados, demostrando que no encontramos diferencias entre grupos de tratamiento salvo para aquellas pacientes con el marcador ecográfico de ZTG ausente, en las que como acabamos de explicar parece funcionar mejor la progesterona.

4. Resultados

Figura 18: Gráfico Foresplot del análisis por subgrupos.



4.2.3. VARIABLES DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

De las 245 pacientes incluidas en el estudio hubo un total de 19 que se retiraron prematuramente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (9,2% en el de progesterona vs. 6,4% en el de pesario; $p=0,479$). El motivo de retirada más frecuente en el grupo PGv fue por voluntad de la paciente (4/11; 36%) y en el grupo pesario la causa más frecuente fue la necesidad de instauración de otra terapia adicional (4/8; 50%).

En la tabla 43 exponemos los criterios de retirada de las 19 pacientes. Solo tres de ellas (2 del grupo pesario y 1 del grupo PGv) fueron retiradas prematuramente debido a un efecto adverso y en sólo un caso (sangrado cervical) fue considerado como Acontecimiento Adverso Grave.

Tabla 43: Listado y motivos de retirada prematura.

ID	SEG A LA RETIRADA	TTO ASIGNADO		MOTIVO DE RETIRADA
01-031	31,57	PGv	Deseo de paciente	Deseo de la paciente por cambio de domicilio. Siguió con la PGv hasta 33+6 SEG que ingresó por parto en curso.
03-001	25,00	PGv	Deseo de paciente	Deseo de la paciente por cambio de domicilio. Siguió con PGv hasta 37+4 SEG que ingresó por parto en curso.
03-004	23,14	PGv	AA relacionado con el TTO	La paciente tras una semana de uso de PGv se queja de escozor vulvovaginal y decide interrumpir el estudio.
03-007	34,71	PGv	Otros	Deja de administrarse el TTO durante 1 mes. Se considera desviación mayor al protocolo.
03-008	24,86	Pesario	Deseo de paciente	Deseo de la paciente por cambio de domicilio.
03-024	21,71	PGv	Otros: cerclaje	Cerclaje de emergencia.
04-011	26,86	Pesario	Otros: doble terapia	Tras el alta domiciliaria tras una APP se le prescribe PGv y cuando vuelve al control está con doble terapia.
06-001	22,57	Pesario	Otros: cerclaje.	Cerclaje de emergencia.
06-016	22,29	Pesario	Otros: doble terapia	La paciente decide ponerse progesterona también.
07-001	23,43	PGv	Otros: doble terapia	Como seguía acortando cuello el obstetra le pauta doble terapia.
08-009	29,71	PGv	Otros: doble terapia	Doble terapia tras APP
09-009	22,57	PGv	Otros: cerclaje	Cerclaje de emergencia.
11-011	25,29	PGv	Otros: doble terapia	Acortó mucho cuello y se le añadió un pesario.
16-004	21,43	Pesario	Otros: doble terapia	Caída del pesario en 2 ocasiones; la cambian a PGv
22-004	29,14	Pesario	AA relacionado con el TTO	Por molestias decide salirse del estudio
23-002	23,57	Pesario	AA relacionado con el TTO	Sangrado cervical se retira pesario
25-003	22,86	PGv	Deseo de paciente	Deseo de la paciente; tras dos semanas de PGv decide que prefiere probar el pesario.
27-003	20,43	Pesario	Deseo de paciente	Tras 2 días con el pesario decide abandonar el estudio y solicita retirada del mismo.
30-001	23,71	PGv	Deseo de paciente	Tras 3 días con PGv decide abandonar para poder probar el pesario.

4. Resultados

Durante el desarrollo del estudio se notificaron AAG en 8 pacientes: 6 de ellas del grupo pesario (4,8%) y 2 del grupo PGv (1,6%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR 0,33, IC95% 0,06-1,69; p 0,167). En la tabla 44 se detallan los AAG. Sólo dos de ellos estuvieron relacionados con el tratamiento del estudio, ambos del grupo pesario.

Tabla 44: AAG notificados.

ID	GRUPO	DESCRIPCIÓN	EG	RELACIONADO	MOTIVA RETIRADA
01-008	Pesario	Pielonefritis	29+6	NO	NO
01-030	Progesterona	Aborto tardío	20+6	NO	NO
01-049	Pesario	Pielonefritis	36+1	NO	NO
03-014	Pesario	Muerte Intrauterina	34+1	NO	NO
05-003	Pesario	Desgarro cervical	36+4	SÍ	NO
09-008	Pesario	Aborto tardío	21+5	NO	NO
09-015	Progesterona	Taquicardia fetal severa	28+1	NO	NO
23-002	Pesario	Sangrado cervical	22+2	SÍ	SI

En relación con el resto de acontecimientos adversos, se notificaron un total de 35. De ellos 13 en el grupo PGv (10,8%) y 22 en el grupo pesario (17,6%), sin significación estadística (p=0,189). La intensidad y la causalidad de los acontecimientos adversos se detallan en la tabla 45.

Tabla 45: Intensidad y Causalidad de los Acontecimientos Adversos.

	PROGESTERONA N=13	PESARIO N=22
INTENSIDAD		
• Leve	9	9
• Moderado	3	11
• Severo	1	2
CAUSALIDAD		
• No relacionado	10	18
• Relacionado	0	2
• No valorable	3	2

Dentro de los parámetros de seguridad (tabla 46), analizándolos de forma global no encontramos diferencias entre grupos de tratamiento con respecto al número de visitas a urgencias (39,2% vs. 41,6%, $p=0,796$), o la necesidad de estar de baja laboral (66,7% vs. 59,2%, $p=0,236$). Si analizamos éstos por visitas, observamos que entre la visita basal en la que instauramos el tratamiento y la visita número 1 que se realizaba a las 4 semanas, existen más pacientes que acuden a urgencias del grupo de pesario que las del de PGv (28,6% vs. 16,2%) diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Esto no ocurre entre el resto de las visitas.

Tabla 46: Otros parámetros de seguridad.

VARIABLE	CATEGORÍA		GRUPO		p
			PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)	
Necesidad de baja laboral	SÍ		80 (66,7%)	74 (59,2%)	0,236
	NO		40 (33,3%)	51 (40,8%)	
Visitas a urgencias	TOTAL PACIENTES		47 (39,2%)	52 (41,6%)	0,796
	Nº de visita	Entre visita basal y V1	18 (16,2%)	32 (28,6%)	< 0,05
		Entre V1 y V2	18 (17,5%)	18 (17,1%)	1,000
		Entre V2 y V3	22 (23,2%)	19 (20,4%)	0,725
		Entre V3 y visita final	13 (15,3%)	8 (9,3%)	0,255

Analizando las variables de seguridad de tipo local (tabla 47) no observamos diferencias entre grupos de tratamiento con respecto a la incidencia de corioamnionitis, ni episodios de vulvovaginitis ni infecciones urinarias de tracto inferior, pero si nos centramos en los síntomas y signos vaginales que presentan las pacientes, sí que observamos diferencias importantes entre los grupos. Las pacientes portadoras de pesario presentaron más molestias vaginales que las del grupo progesterona; presentaron más leucorrea (87,2% vs. 70,8%, $p < 0,001$) y más sensación de cuerpo extraño (27,2% vs. 3,3% $p < 0,001$). Las dos variables en la que no se observaron diferencias son el picor vaginal que tuvo la misma incidencia en ambos grupos (15,2% vs. 17,5%) y el dolor vaginal, que aunque fue más frecuente en las pacientes de pesario (26,4% vs. 17,5%) no llegó a ser estadísticamente significativo ($p=0,122$). Tampoco encontramos diferencias con el número de mujeres que mantuvo relaciones sexuales con penetración durante el tratamiento (55,2% en grupo pesario vs. 64,2% en el grupo PGv, $p=0,192$). Tampoco observamos diferencias significativas en las molestias que describieron las pacientes del grupo pesario al mantener relaciones sexuales frente al grupo de PGv (30,4% vs.

4. Resultados

20,8%, $p=0,189$). El 77,6% de las pacientes del grupo pesario, no sintieron dolor a la colocación del dispositivo, pero un 22,4% sí y un 3,2% describieron su dolor como intolerable (sólo 4 pacientes del total).

Tabla 47: Signos y síntomas locales.

VARIABLES		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		CATEGORIA			PROGESTERONA	PESARIO	p
					N=120 (%)	N=125 (%)	
Infecciones		Corioamnionitis			4 (3,7%)	10 (8,5%)	0,170
		Vulvovaginitis			10 (8,8%)	16 (13,4%)	0,302
		ITUs			14 (12,3%)	21 (17,6%)	0,275
Síntomas Vaginales		Aumento de flujo vaginal			85 (70,8%)	109 (87,2%)	<0,001
		Sensación de cuerpo extraño			4 (3,3%)	34 (27,2%)	<0,001
		Dolor vaginal			21 (17,5%)	33 (26,4%)	0,122
		Picor vaginal			21 (17,5%)	19 (15,2%)	0,728
		RRSS	NO		43 (35,8%)	56 (44,8%)	0,192
			SI	Molestias	16 (20,8%)	21 (30,4%)	0,189
				No molestias	61 (79,2%)	48 (69,6%)	
Inserción de Pesario	Dificultad	NO		NA	117 (93,6%)	NA	
		Sí			8 (6,4%)		
	Dolor	NO		NA	97 (77,6%)	NA	
		Sí			28 (22,4%)		
		Escala de dolor			1/5		7 (5,6%)
					2/5		8 (6,4%)
					3/5		7 (5,6%)
					4/5		2 (1,16%)
5/5	4 (3,2%)						

4.3. REGISTRO DE CUMPLIMIENTO

Como ya explicamos en el apartado de Material y Métodos (sección 15), el registro del cumplimiento del tratamiento por parte de las pacientes fue distinto según el grupo al que habían sido asignadas.

- En el *grupo de progesterona*, se calculó la adherencia al tratamiento a través de los datos introducidos por los investigadores en el CRDe. Se estimó un cumplimiento muy elevado de alrededor del 96%.
- En el *grupo pesario*, hubo un total de 3 pacientes que en los primeros días tras la inserción del mismo, solicitaron el abandono voluntario del estudio por sentir molestias vaginales relacionadas con el dispositivo. Hubo una paciente, gran múltipara (4 hijos previos), a la que el pesario se le cayó en 2 ocasiones por lo que se decidió cambiar de rama de tratamiento y se la retiró del estudio. Hubo una paciente a la que se retiró el pesario por metrorragia del segundo trimestre aunque ésta no cedió tras la retirada del mismo.

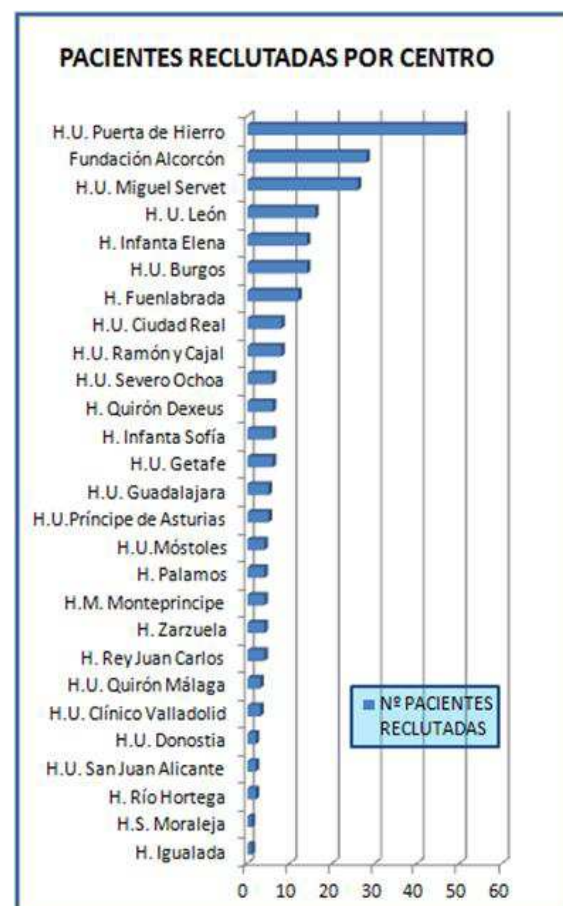
4.4. RECLUTAMIENTO POR CENTROS

Por último, para cerrar este apartado de resultados, exponemos en la tabla 48 y la figura 19 los datos de reclutamiento finales por centro.

Tabla 48: Datos de reclutamiento por Centro.

CENTRO	Nº PACIENTES
H.U. Puerta de Hierro	51
Fundación Alcorcón	28
H.U. Miguel Servet	26
H.U. León	16
H.U. Burgos	14
H.U. Infanta Elena	14
H.U. Fuenlabrada	12
H.U. Ramón y Cajal	8
H.U. Ciudad Real	8
H.U. Getafe	6
H.U. Infanta Sofía	6
H. Quirón Dexeus	6
H.U. Severo Ochoa	6
H.U. Príncipe Asturias	5
H.U. Guadalajara	5
H. Rey Juan Carlos	4
H. La Zarzuela	4
H.U.M. Montepíncipe	4
H. Palamós	4
H.U. Móstoles	4
H.U. Clínico Valladolid	3
H.U. Quirón Málaga	3
H. Río Hortega	2
H.U. San Juan Alicante	2
H.U. Donostia	2
H. Igualada	1
H. La Moraleja	1

Figura 19: Reclutamiento final por centro



5. DISCUSIÓN



El parto prematuro es responsable de la mayoría de las muertes neonatales (segunda causa de mortalidad a nivel mundial en menores de cinco años y primera en los países de media y alta renta) (1,3), y de una proporción importante de morbilidad infantil tanto a corto como largo plazo. Constituye un problema global con una incidencia que varía entre un 5 y un 18% en función del país, siendo en Europa alrededor del 9%, lo que origina unos gastos económicos muy elevados.

A pesar de los avances médicos y de la mejora del cuidado obstétrico, la tasa de prematuridad a nivel mundial no ha disminuido en las últimas décadas. Sólo en algunos países europeos y en EEUU, parece existir una ligera tendencia descendente durante los últimos años, probablemente debida a la reducción de las inducciones de los prematuros tardíos y a cambios en las estrategias de manejo de algunas de las complicaciones del tercer trimestre (13,14), con objetivo de retrasar el momento del parto por encima de la semana 37.

Aunque algunas medidas de prevención primaria hayan demostrado su potencial para reducir la tasa de prematuridad, no parece que ése vaya a ser el camino para modificar el panorama actual. Este tipo de estrategias de aplicación a toda la población de gestantes, dependen de las prioridades de cada nación con respecto a la salud y de los presupuestos destinados a ello. Además debemos tener en cuenta que se tratan de medidas costosas y cuyos resultados sólo podemos evaluar muy a largo plazo

Parece que, para conseguir una verdadera reducción de las tasa de mortalidad y morbilidad neonatal, sería preciso poder identificar a las mujeres en riesgo de padecer un parto prematuro espontáneo y ofrecerles medidas terapéuticas efectivas para prevenir esa complicación (prevención secundaria).

La cervicometría transvaginal durante el segundo trimestre parece haberse convertido en el mejor predictor actual de riesgo de parto pretérmino tanto en gestaciones únicas como múltiples. Las gestantes asintomáticas con longitud del cérvix ≤ 25 mm tienen un riesgo incrementado de padecer parto pretérmino, habiéndose demostrado entre ellas una relación inversamente proporcional. Varios estudios ya lo avalan como método de cribado universal costo-efectivo (62,66,67).

5. Discusión

En la tabla 19 exponemos los estudios más relevantes que definen la medición del cérvix durante el segundo trimestre como método de screening para identificar a mujeres en riesgo de padecer un parto prematuro.

Tabla 49: Estudios de cervicometría como método de screening.

AÑO - AUTOR	N	EG	HALLAZGOS / CONSIDERACIONES	CONCLUSION
1996 – Iams et al.	2915	24-28 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • 26mm (p10) RR 6,19. • 22mm (p5) RR 9,49. • 13mm (p1) RR 13,99. 	Demuestra relación inversamente proporcional entre la longitud del cérvix y el riesgo de PP.
1998 - Heath et al.	2567	23 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • <2% población tiene cérvix ≤ 15mm y éstas tienen: <ul style="list-style-type: none"> • 90% de partos < 28SEG. • 60% de partos <32 SEG. 	La cervicometría es un predictor preciso de riesgo PP temprano.
2003 - Honests et al.	31577	18-26 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • El corte más utilizado era considerar cérvix corto ≤ 25mm en ecografía 20 SEG. 	La cervicometría parece ser útil en la predicción del parto prematuro en mujeres asintomáticas.
2006 - Nicolaides et al.	40995	22-24 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • El 28% de partos < 34 SEG ocurren en cérvix entre 1 y 15 mm. • El 21% de partos < 34 SEG ocurren en cérvix entre 16 y 25 mm. 	Confirma relación inversamente proporcional entre la longitud cervical y el riesgo de parto pretérmino.
2008 - Celik et al.	58807	20-24+6 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • La longitud cervical es el mejor factor predictor de PP. • Mejora añadiéndole la historia obstétrica previa. 	La sensibilidad del screening de PP aumenta con la combinación de la cervicometría y los antecedentes obstétricos.
2009 - Berghella et al.	507	14-32 SEG		Confirma la relación inversa-mente proporcional entre la longitud cervical y el PP.
2011 - Werner et al.	24189	18-24 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • Considera cérvix corto ≤ 15mm. • A las pacientes con cérvix corto se ofrece tratamiento con PGv. 	El cribado universal de la cervicometría, parece ser una estrategia coste efectiva.
2016 - Son et al.	46598	18-24 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • Tras instauración de cribado universal demuestra reducción significativa del parto: <ul style="list-style-type: none"> • <37 SEG (6,7% vs. 6%). • <34 SEG (1,9% vs. 1,7%). • <32 SEG (1,1% vs. 1%). 	Aunque la incidencia de cérvix ≤ 25 mm es baja (0,89%), la implementación del cribado en pacientes sin antecedentes de riesgo, se asocia a una disminución de las tasas de prematuridad.
2016 - Einerson et al.	NA	18-23+6 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio que compara: <ul style="list-style-type: none"> • estrategia de cribado universal. • estrategia de cribado exclusivo en pacientes de riesgo. • frente al no cribado. 	Aunque el coste del cribado universal es mayor, es una estrategia coste eficiente para prevenir el PP.
2016 - Crosby et al.	NA	18-23+6 SEG	<ul style="list-style-type: none"> • Considera cérvix corto ≤ 15mm. • A las pacientes con cérvix corto se ofrece tratamiento con PGv. • Los costes de la prematuridad son muy altos. 	La medida rutinaria del cérvix en el segundo trimestre es coste efectiva y estaría justificada.

La relación existente entre cérvix corto y aumento de riesgo de parto prematuro también se pone de manifiesto en los resultados de nuestro estudio. Observando la tabla 37 objetivamos según el análisis de regresión logística que la longitud cervical analizada tanto como variable continua (en mm) como variable categórica ($>15\text{mm}$ vs. $\leq 15\text{mm}$), es un marcador de riesgo; a menor longitud cervical mayor riesgo de padecer un parto $< 34\text{SEG}$.

Existen a día de hoy tres estrategias que, aplicadas a gestaciones únicas con cérvix corto durante el segundo trimestre, parecen ser efectivas para disminuir la incidencia de parto prematuro: el cerclaje cervical, la progesterona vaginal y el pesario cervical.

El *cerclaje cervical* de tipo terapéutico o secundario, que se realiza tras la detección de acortamiento cervical ($\leq 25\text{mm}$) antes de las 24 semanas en pacientes con antecedentes de parto prematuro, se ha demostrado efectivo para reducir los partos $< 35\text{SEG}$ y disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal (144,145). Sin embargo, destacar que en los últimos años se han publicado trabajos que no han sido capaces de demostrar su superioridad frente a otras terapias como en el caso de que la paciente ya estuviera recibiendo 17 hidroxiprogesterona caproato (por sus antecedentes de prematuridad previa) (148), o comparado con la administración de progesterona vaginal (149) o incluso el uso de pesario (150). Por este motivo, nosotros pensamos que sin poderse demostrar la superioridad del cerclaje frente a las otras terapias, deberíamos evitar su uso dado que se trata de una técnica invasiva que puede asociarse a complicaciones relacionadas con el procedimiento o la anestesia.

El uso de *progesterona vaginal* en pacientes con cérvix corto es, sin duda, la estrategia terapéutica que ha sido más estudiada y con más experiencia de uso. En la tabla 50 exponemos los estudios más relevantes al respecto y tras revisarlos, podemos recomendar su uso como estrategia de prevención eficaz para disminuir el parto prematuro y para reducir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada.

5. Discusión

Tabla 50: Estudios que confirman eficacia del uso de progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix corto.

AÑO - AUTOR	N	EG	LC	TIPO ESTUDIO Y QUÉ COMPARA	RESULTADOS
2007 - DiFranco et al.	46	28 SEG	28mm	Sub-análisis de ensayo clínico: • gel de 90mg PGv. • Placebo.	Tasa prematuridad <32 SEG inferior en el grupo progesterona (0% vs. 29,6%, p = 0,014).
2007 - Fonseca et al.	250	20-24 SEG	≤15mm	Ensayo Clínico: • 200mg PGv. • Placebo.	Reducción del 44% del riesgo de parto <34 SEG (RR 0,56; CI 0,36-0,86).
2008 - Dodd et al.	2425	-	-	Revisión.	La progesterona demuestra beneficios cuando se administra a gestantes de riesgo (antecedente PP, cérvix corto).
2009 - Fonseca et al.				Revisión.	La PGv se asocia a disminución del PP, sepsis neonatal y necesidad de ingreso en UCI neonatal. Los autores sugieren el cribado universal de la cervicometría.
2011 - Hassan et al.	458	19-23 SEG	10-20mm	Ensayo Clínico: • 90mg PGv. • Placebo.	Reducción del 45% de PE<33 SEG (8,9% vs. 13,1%). Reducción del 50% de PE<28 SEG (5,1% vs. 10,3%). Reducción del 47% de neonatos con bajo peso al nacer (6,4% vs. 13,6%).
2012 - Romero et al.	723	16-24 SEG	≤25mm	Meta-análisis.	Reducción del 42% de PE<33 SEG. Reducción del riesgo de: • Parto <28, < 30, < 34 y <35 SEG. • Peso < 1.500gr (8,8% vs. 16,5%). • Necesidad de ingreso en UCI neonatal (20,7% vs. 29,1%). • Distress respiratorio (6,1% vs. 12,5%). • Necesidad de ventilación mecánica (8,5% vs. 12,3%).
2013 - Dodd et al.				Revisión Cochrane.	Reducción del riesgo de: • PP < 34SEG (RR 0,64). • PP <28 SEG (RR 0,59).
2016 Conde-Agudelo et al.			≤25mm	Revisión.	Reducción del riesgo de: • PE < 28, 30, 32, 33, 34 y 35 SEG (RR entre 0,47 y 0,67). • Peso neonatal < 1.500gr (RR 0,52). • Ingreso en UCI neonatal (RR 0,67). • Muerte o complicación grave (RR 0,59).
2016 - Romero et al.	974	18-24 SEG	≤25mm	Meta-análisis.	Reducción del riesgo de: • PP < 28, 34 y 36 SEG. • Mortalidad y morbilidad perinatal.

Y por último, el *pesario cervical*, dispositivo de silicona que se coloca por vía vaginal alrededor del cérvix, parece haberse convertido en la última década en otra alternativa eficaz para prevenir el parto prematuro en gestantes con cérvix corto. En la tabla 51 resumimos los estudios más relevantes de pesario cervical para reducir prematuridad.

Tabla 51: Estudios que confirman eficacia del uso de pesario cervical en gestaciones únicas con cérvix corto.

AÑO AUTOR	N	EG	LC	TIPO ESTUDIO Y QUÉ COMPARA	RESULTADOS
2003 Arabin et al.	24	22-24 SEG	≤25mm	Casos y controles: • Pesario cervical. • Observación.	Disminución significativa en la tasa de prematuridad (0/12 en grupo pesario frente a 6/12 en grupo control).
2006 Acharya et al.	18	17-29 SEG	≤25mm	Estudio de cohortes prospectivo.	El 56% de las pacientes superaron las 34 SEG.
2009* Sieroszewski et al.	54	15-28 SEG	15-30mm	Estudio de cohortes prospectivo.	El 83% de las pacientes superaron las 37 SEG.
2009 Dharan et al.	-	-		Revisión.	Parece alternativa eficaz pero faltan estudios aleatorizados que lo demuestren.
2010 Abdel-Aleem et al.	-	-	≤25mm	Revisión Cochrane.	No se identifican ensayos clínicos bien diseñados para confirmar el beneficio del pesario, aunque sí parece por estudios no aleatorizados que podría ser útil.
2012 PECEP Trial	385	20-23 SEG	≤25mm	Ensayo clínico multicéntrico: • Pesario cervical • Observación	Reducción significativa del parto <34 SEG (RR: 6,3% vs. 26,8%) y una reducción de los <2500gr (6,3 % versus 29,5 %).
2013** Hui et al.	108	20-24 SEG	≤25mm	Ensayo Clínico: • Pesario cervical • Observación	No observa diferencias significativas en términos de reducción de parto <34 SEG (9,4% y 5,5%, p = 0,46).
2014 Timofeev Y 2016 Wetta	-	-	≤25mm	Guías clínicas del “Clinical Obstetrics & Gynecology”	Estrategia terapéutica potencialmente efectiva, muy bien tolerada y sin efectos adversos maternos ni fetales que debe considerarse en la prevención del PP.
2016*** Nicolaides et al.	932	20-24 SEG	≤25mm	Ensayo clínico multicéntrico: • Pesario cervical • Observación	No encontraron diferencias significativas en: • Tasa de parto <34SEG. • Tasa de mortalidad perinatal. • Resultados neonatales adversos. Concluyen que su uso no es eficaz.

*En el estudio de *Sieroszewski et al.* todas las pacientes recibieron además 100mg de progesterona vaginal como terapia adicional.

5. Discusión

******Del estudio de *Hui et al.*, cabe destacar que tiene poca potencia estadística ya que el tamaño muestral con el que se cerró y publicó es mucho menor al calculado inicialmente (1.120 pacientes).

*******En el estudio de *Nicolaides et al.* a todas las pacientes que presentaban una longitud cervical <15mm, ya fuera desde la aleatorización o en cualquier momento del seguimiento, se les administraba terapia adicional con progesterona (200mg/24h por vía vaginal). Estas pacientes llegaron a convertirse en un gran porcentaje en ambos grupos: 43,9% en el grupo de pesario y 46,9% en el grupo de observación. Nosotros pensamos que tal vez un motivo por el que los autores no encontraron diferencias significativas a favor del pesario en términos de reducción del parto espontáneo <34 SEG, es que el grupo de observación no fuera un grupo de observación como tal, ya que el 46,9% de las pacientes estaban siendo tratadas con progesterona vaginal, terapia que como ya sabemos ha demostrado ser eficaz para reducir la prematuridad.

A finales del año 2011, diseñamos el estudio PESAPRO con el objetivo de demostrar la eficacia de estas 2 estrategias terapéuticas, progesterona vaginal o colocación de pesario cervical, frente al no tratamiento en gestantes con cuello corto. El análisis planteado en aquel momento fue un análisis primario de superioridad de los dos tratamientos activos frente a no tratamiento y un análisis secundario de no inferioridad del pesario frente a la progesterona, ya que consideramos el pesario como tratamiento experimental debido a que existía menor evidencia de su uso.

En el año 2012 tras la publicación de dos artículos muy importantes, el PECEP Trial (124) y meta-análisis de *Romero et al.* sobre el uso de la progesterona vaginal (93), y antes del inicio de la fase de reclutamiento, nos vimos obligados a cambiar su diseño y convertirlo en un estudio comparativo entre terapias. Tras la evidencia publicada, al equipo investigador no nos parecía ético mantener la rama de observación/no tratamiento por lo que tras los trámites correspondientes convertimos el estudio PESAPRO en un ensayo clínico, aleatorizado, abierto, y controlado, que compara el uso de progesterona vaginal frente a la colocación de pesario cervical (análisis de no inferioridad).

Los miembros del equipo investigador del PESAPRO pensamos que la mayor fortaleza de nuestro estudio es que se trata de un estudio comparativo entre terapias; aún a fecha actual

(febrero 2017) no se ha publicado ningún ensayo clínico aleatorizado comparativo entre el uso de la progesterona vaginal y el pesario cervical.

Dado que el objetivo de nuestro estudio era comparar la progesterona vaginal frente al pesario cervical, toda paciente que recibió una doble terapia (pesario + progesterona) se consideró como fracaso de tratamiento (5 en total) y del mismo modo actuamos con las gestantes que precisaron un cerclaje (3 pacientes). Otros estudios como el de *Nicolaides et al.*, de 2016, no siguieron estas premisas; el 45,3% de sus pacientes recibieron doble terapia (pesario + progesterona u observación + progesterona) y 7 de ellas precisaron cerclaje. Como ya hemos dicho previamente, nosotros pensamos que esto se trata de un sesgo importante, ya que por un lado el 46,9% de las pacientes del grupo de observación estaban siendo tratadas con PGv y por otro lado, al disminuir con la PGv la incidencia del parto <34SEG deberían haber aumentado el tamaño muestral. No existen muchos estudios sobre el efecto combinado del pesario y la PGv, pero según *Stricker et al.*. El añadir PGv a las usuarias de pesario comparado con el pesario cervical por sí solo, no reduce las tasas de parto < de 37, 34, 32 y 28 SEG (188).

Para facilitar la comparación de nuestros datos con otros estudios, dado que nosotros consideramos fracaso de tratamiento la doble terapia y el cerclaje y los otros no, definimos como ya explicamos en *Material y Métodos* una tercera población de análisis denominada Población por Protocolo Modificada.

En los resultados de nuestro estudio, que se limita exclusivamente a gestaciones únicas, *no encontramos inferioridad del pesario frente a la progesterona* en términos de eficacia. Con respecto a nuestra variable principal (tabla 32), *Parto Prematuro Espontáneo antes de la semana 34 de gestación*, no encontramos diferencias entre los grupos de tratamiento en el análisis de ninguna de las tres poblaciones de estudio: por ITT tuvimos un 19,2% en el grupo de progesterona frente a un 20% del grupo de pesario, por PP un 15,7% vs. 16,8% y por PPM un 11% vs. 13,9%, asemejándose más estos últimos datos de incidencia de prematuridad a los de otros estudios publicados.

Tampoco fuimos capaces de identificar diferencias significativas entre grupos de tratamiento en ninguna de las *variables secundarias de eficacia*; ni en la tasa de parto espontáneo antes de las 37SEG ($p=0,535$), ni en la de parto prematuro extremo antes de las 28SEG ($p=1,00$) ni

5. Discusión

tampoco con respecto a la rotura prematura de membranas antes de las 34SEG ($p=0,937$) (tabla 34).

Nos gustaría destacar que sin haber diferencias en la necesidad de ingreso entre grupos de tratamiento observamos mayor necesidad de tocolisis en las gestantes del grupo de PGv (54,55% vs. 23,33%; $p<0,05$) (tabla 35). Los miembros del equipo investigador sabemos que el tamaño muestral es demasiado pequeño como para sacar ningún tipo de conclusión (22 ingresos en PGv y 30 en pesario) pero sí como para sugerir una nueva línea de investigación que evalúe estos hallazgos.

En referencia a las *variables de eficacia neonatal*, no fuimos capaces de identificar diferencias entre grupos de tratamiento; el peso al nacer fue muy similar (2.988gr vs. 2.874 gr) ($p=0,263$), las tasas de mortalidad perinatal y neonatal tampoco demostraron diferencias ($p=0,722$) y menos aún en la morbilidad neonatal global ($p=0,501$) (tabla 36). También recogimos los datos de la necesidad de realizar maduración fetal con corticoides, ya fuese por longitud cervical \leq a 10mm (según estaba estipulado en el protocolo del estudio) o porque la paciente sufriera una amenaza de parto prematuro, y tampoco encontramos diferencias entre grupos en esta variable ($p=0,524$). Podemos así pues concluir que no identificamos inferioridad del pesario frente a la progesterona con respecto a las variables neonatales.

Fue en las *variables de seguridad y tolerabilidad* donde encontramos algunas diferencias entre tratamientos. Analizando los efectos adversos sistémicos de forma global no encontramos diferencias entre grupos (tabla 44). Tampoco encontramos diferencias entre grupos en la tasa de baja laboral ($p=0,318$), el porcentaje de retiradas prematuras ($p=0,479$) y la necesidad de acudir a urgencias ($p=0,796$) (tablas 43 y 46). En cambio, si analizamos esta última variable por visitas, observamos que entre la visita basal en la que instauramos el tratamiento y la visita número 1 que se realizaba a las 4 semanas, acudieron más pacientes a urgencias del grupo de pesario (28,6%) que del de progesterona (16,2%), diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$). Esta diferencia no se observa en las posteriores visitas, probablemente debido a que las pacientes portadoras de pesario precisaron un tiempo de adaptación al dispositivo y a las molestias que éste provoca.

Nos gustaría destacar aquí un dato que nos llama la atención: de las pacientes que precisaron antibioterapia durante el parto hubo 6 de ellas en las que el motivo de su administración fue la

fiebre materna, y estas 6 gestantes pertenecían al grupo de pesario (tabla 30). Se trata de un número de pacientes muy pequeño para sacar ninguna conclusión, pero recomendamos que en futuros estudios se monitorice esta variable para detectar si se vuelven a repetir nuestros hallazgos.

Con respecto a los efectos adversos de tipo local o, como nos referimos a ellos en el protocolo del estudio, síntomas locales, observamos algunas diferencias significativas a favor de la progesterona (tabla 47). Las pacientes portadoras de pesario refieren más aumento de flujo (87,2% vs. 70,2%; $p<0,001$) y más sensación de cuerpo extraño (27,2% vs. 3,3%; $p<0,001$) que las del grupo de progesterona. El dolor vaginal, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=0,122$) parece también ser más prevalente en las pacientes del grupo pesario (26,4% vs. 17,5%). Estos hallazgos se corresponden con los de los estudios publicados de pesario (124,132). El único síntoma vaginal en el que no identificamos diferencias entre grupos fue el prurito vaginal (17,5% vs. 15,2%).

Referente a la esfera sexual de las pacientes recogimos si éstas una vez instaurado el tratamiento mantenían o no relaciones sexuales y si notaban molestias. Aunque esperábamos encontrar diferencias a favor de la progesterona, dado que el pesario actúa como un cuerpo extraño en vagina, las pacientes del grupo de pesario no mantuvieron menos relaciones sexuales (44,8% vs. 35,8%; $p=0,192$) ni notaron más molestias con las mismas (36,4% vs. 20,8%; $p=0,189$)

Nos gustaría destacar un par de datos relacionados con los marcadores ecográficos que se registraban durante la ecografía transvaginal:

- Las pacientes con Sludge positivo tienen más partos espontáneos <34SEG que las de Sludge negativo, (42,1% vs. 18,8%; $p<0,05$) sin encontrarse diferencias entre grupos de tratamiento (tabla 37).
- Aunque la ZTG ausente no parece ser un factor independiente de riesgo de PE <34SEG (tabla 37), al realizar el análisis de no inferioridad del pesario frente a la PGv, se objetiva que las pacientes con ZTG AUSENTE asignadas al grupo de pesario presentan peor evolución que las del grupo PGv (tabla 42 y figura 18). Puede que el mecanismo de acción tenga mucho que ver aquí; las pacientes con ZTG ausente presentan cérvix

5. Discusión

más maduros que las de ZTG presente, por lo que el efecto bioquímico de la PGv va a ser mayor que el efecto mecánico de distribución de fuerzas que ejerce el pesario.

Aunque estos datos no tienen potencia estadística como para demostrar nada, sí que consideramos que tal vez el seguimiento de una paciente con Sludge positivo deba ser más exhaustivo que el de una paciente sin Sludge, y que en pacientes de cérvix corto con ZTG ausente podríamos optar por utilizar la PGv como primera opción. Fundamentalmente pensamos que estos hallazgos son una aportación novedosa al escenario y que pueden abrir nuevas líneas de investigación al respecto.

Tabla 52: Comparativa Ensayos Clínicos.

	PESAPRO		PECEP Trial		NICOLAIDES	
	PGv	PESARIO	NO TTO.	PESARIO	NO TTO.	PESARIO
EDAD MATERNA (años)	33 (5,6)	33,3 (5,36)	29,6 (5,4)	30,3 (5,1)	29,5	30,1
IMC	23,8	24,5	24,5	24,9	23,8	23,5
NULÍPARAS	45,4%	47,2%	51%	49%	55%	53,3%
ML SIN PPPrevio	41%	43%	39%	39%	31%	27%
ML CON PPPrevio	13,4%	9,6%	11%	11%	18%	15,1%
FUMADORAS	16,7%	16%	20%	19%	14,6%	13,1%
EG A LA INCLUSIÓN (SEG)	21,1	21	22,4	22,2	23,6	23,4
CERVICOMETRÍA A LA INCLUSIÓN (mm)	21	20,7	19	19	20	20
PP <34 SEM (PP)	15,7%	16,8%	27%	6%	10,8%	12%
PP <34 SEM (PPm)	11%	13,9%				
PP <37 SEM (PP)	20,9%	24,4%	59%	22%	NA	NA
PP <37 SEM (PPm)	16,5%	21,7%				

Nos ha parecido relevante realizar una comparación de nuestro estudio con los dos ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño muestral sobre el uso de pesario: el PECEP Trial y el estudio de *Nicolaides et al.*, para comprobar si existen diferencias poblacionales y valorar si podemos equiparar los resultados. A estos efectos hemos diseñado la tabla 52.

Las únicas dos variables demográficas o basales en las que podemos detectar algo de diferencia entre las poblaciones son:

- *La edad materna:* las gestantes reclutadas en nuestro estudio son más añosas que las pacientes reclutadas en los otros estudios; en PESAPRO la mediana de edad es de 3 años más que en los otros dos estudios (33 vs. 29,95 vs. 29,8 años).
- *La edad gestacional a la aleatorización:* nuestras pacientes comenzaron con el tratamiento una semana antes que las del PECEP Trial y dos semanas antes que el estudio de Nicolaides.

No consideramos que ninguna de estas dos variables tenga un efecto directo sobre los resultados.

Comparando la variable principal, que en el caso de estos tres estudios es la misma *Parto Prematuro Espontáneo antes de la semana 34*, nos llaman la atención lo siguiente:

1. Es el PECEP Trial el que presenta mayor reducción del riesgo. En su grupo de observación la tasa de PPE<34SEG es del 27% frente al 6% en el grupo de pesario. Este estudio ha sido criticado en ocasiones por la alta tasa de prematuridad en el grupo de observación, pero nosotros consideramos que en una población seleccionada como de riesgo por presentar una longitud de cérvix $\leq 25\text{mm}$, un 27% de prematuridad no está sobredimensionado y coincide con lo publicado por Iams et al. (53) ($\leq 25\text{mm}$ de cervicometría conlleva un riesgo relativo de parto antes de las 34SEG de 9,49 o lo que es lo mismo, un 25% de las gestantes con cérvix $\leq 25\text{mm}$ paren antes de las 34SEG) y los datos publicados recientemente del PoPPs Trial (189) (que tienen un 36% de PPE<34SEG en el grupo de pesario frente a un 31% en el grupo de no pesario).
2. El estudio de Nicolaides et al., no demuestra diferencias significativas entre grupos. Su tasa de PPE<34SEG es del 10,8% en su grupo de observación frente al 12% en el grupo de pesario, pero como ya hemos comentado previamente en un par de ocasiones, su grupo de observación, no fue un grupo de observación como tal, ya que el 46,9% de las pacientes estaban siendo tratadas con progesterona vaginal, terapia que ha demostrado ser eficaz para reducir la prematuridad.

3. En nuestro estudio la tasa de PPE<34SEG según nuestra población por protocolo es algo más elevada que los datos de los otros dos estudios en el grupo de intervención, 15,7% y 16,8% comparado con el 6% del PECEP y el 12% del estudio FMF. No obstante, eligiendo el análisis realizado para nuestra población por protocolo modificada, los datos son más similares a los de los otros estudios: 11% y 13,9%.
4. En el caso del PECEP Trial una de sus variables secundarias se trata del PPE<37SEG con una incidencia en el grupo de pesario del 22 %, dato que corresponde con el del de nuestro estudio PESAPRO, donde en el grupo de pesario encontramos una tasa de PPE<37SEG del 21,7%.

Consideramos que el hecho de que el PESAPRO sea un ensayo clínico abierto, constituye una de las mayores debilidades de nuestro estudio, aunque nos fue completamente imposible enmascarar el tratamiento (en un caso se trataba de comprimidos vaginales de aplicación diaria y en el otro de un dispositivo vaginal), al igual que los otros estudios con los que nos estamos comparando (PECEP y Nicolaides).

Por otro lado consideramos que las dos fortalezas más grandes de nuestro estudio son que se trata de un estudio multicéntrico (han participado 27 hospitales diferentes del territorio nacional), y que es el primer ensayo clínico aleatorizado comparativo entre el uso de la progesterona vaginal y el pesario cervical.

El equipo investigador del estudio PESAPRO considera que al no encontrar inferioridad del pesario frente a la progesterona en las variables de eficacia podríamos proponer ambas estrategias para disminuir el riesgo de parto prematuro en gestaciones únicas con cérvix corto. Sin embargo, considerando que aunque la tolerabilidad del pesario sea buena, las pacientes sienten más molestias vaginales (aumento de flujo y sensación de cuerpo extraño), nos inclinamos a recomendar el uso de progesterona vaginal como primera opción, sumándole el hecho de que existe más evidencia clínica de calidad que avala su eficacia.

Aún así, insistimos en que ambas terapias son válidas y que según los datos del estudio PESAPRO el pesario cervical no parece inferior a la progesterona en términos de PE <34 SEG, por lo que consideramos que la elección del tratamiento a administrar debe siempre ser individualizada y a criterio del obstetra, teniendo en cuenta las preferencias y características de cada paciente.

6. CONCLUSIONES



1. No encontramos inferioridad en la eficacia del pesario cervical frente a la progesterona vaginal, en la proporción del parto <34SEG en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre (16,8% en grupo pesario frente a 15,7% en grupo PGv; $p=0,875$).
2. No encontramos inferioridad en la eficacia del pesario cervical frente a la progesterona vaginal, en la proporción del parto <37SEG en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre.
3. No encontramos inferioridad en la eficacia del pesario cervical frente a la progesterona vaginal, en la proporción del parto <28SEG en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre.
4. No encontramos inferioridad en la eficacia del pesario cervical frente a la progesterona vaginal, en la proporción de las roturas prematuras de membranas <34SEG en gestaciones únicas con cérvix $\leq 25\text{mm}$ en la ecografía del segundo trimestre.
5. No encontramos diferencias entre el pesario cervical y la progesterona vaginal en ninguna de las variables secundarias de eficacia neonatal analizadas: peso al nacer, mortalidad fetal y neonatal, y morbilidad neonatal (necesidad de ingreso, necesidad de ingreso en UCI, distrés respiratorio, necesidad de ventilación mecánica, hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante y retinopatía de prematuridad).
6. No encontramos diferencias entre ambas estrategias en cuanto a seguridad; el porcentaje de Acontecimientos Adversos Graves fue similar en ambos grupos (4,8% vs. 1,6%; $p=0,167$). En términos de tolerabilidad también son similares excepto en aumento de flujo vaginal y sensación de cuerpo extraño que es mayor en el grupo pesario ($p<0,001$ a favor de la progesterona vaginal).
7. Observamos que en las pacientes que tienen el marcador ecográfico zona de transformación glandular ausente, el pesario es inferior a la progesterona; las pacientes del grupo pesario con ZTG ausente tienen más parto <34 SEG que las del grupo de progesterona (25,6% vs. 9,5%; $p<0,05$; $n=81$).

7. BIBLIOGRAFÍA



1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. England; 2015 Jan;385:430–40.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Neonatal Survival 1 4 million neonatal deaths : When ? Where ? Why ? *Lancet*. 2005;365:891–900.
3. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, Group R. Global report on preterm birth and stillbirth: definitions , description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl 1).
4. WHO. Born Too Soon: the global action report on preterm birth. World Heal Organ. GENEVE; 2012;
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R, et al. National , regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012;379:2162–72.
6. Instituto Nacional Estadística (España). Nacimientos según residencia de la madre por Comunidad Autónoma, tamaño de los municipios, normalidad del parto y asistencia sanitaria. 2014.
7. Frey H a., Klebanoff M a. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. Elsevier Ltd; 2016;10–5.
8. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC MT. Births: final data for 2013. *National vital statistics reports*. National Center for Health Statistics. 2015.
9. Gyamfi-Bannerman C AC. Trends in spontaneous and indicated preterm delivery among singleton gestations in the United States, 2005 - 2012. *Obstet Gynecol*. 2014;124:1069–74.
10. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: A study of 19 countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(11):1356–65.
11. Matthews TJ, MacDorman MF TM. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. 2015.
12. McIntire DD LK. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*. 2008;111:35–41.
13. Spong CY, Mercer BM, D’Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S SG. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol*. 2011;118:323–33.
14. American CollegeObstetricians Gynecologists. ACOG committee opinion: non medically

7. Bibliografía

- indicated early-term deliveries. *Obs Gynecol*. 2013;121:911–5.
15. Instituto Nacional Estadística (España). Norma GRD 2013. 2013.
 16. Behrman RE, Butler AS E. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. 2007. Washington DC: National Academies Press. 2007.
 17. Gennaro S. Leave and employment in families of preterm low birthweight infants. *Image J Nurs Sch*. 1996;28:192–8.
 18. Romero R. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes. *Science* (80-). 2014;345(6198):760–5.
 19. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Preterm Birth 2 Primary , secondary , and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:164–75.
 20. Jain T, Missmer SA HM. Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *NEW Engl J Med Engl J Med*. 2004;350:1639–45.
 21. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E et al for E. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum Reprod*. 2004;19:734–40.
 22. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY et al for the EG. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *BJOG*. 2005;112:430–7.
 23. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J ML. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004;291:2100–6.
 24. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2007;109:309–13.
 25. Di Renzo GC, Mosconi P, Perazzi A et al. Social policies in relation to employment and pregnancy in European countries. *Prenat Neonatal Med*. 1998;3:147–56.
 26. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, et al for the E, Group. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(395-401).
 27. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, Rogers B MM. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1279–88.
 28. Shachar BZ, Mayo JA, Lyell DJ, Baer RJ, Jelliffe-pawlowski LL, Stevenson DK. Interpregnancy interval after live birth or pregnancy termination and estimated risk of preterm birth : a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016;123:2009–17.

29. Mantovani E, Filippini F, Bortolus R FM. Folic acid supplementation and preterm birth: results from observational studies. *Biomed Res Int*. 2014;
30. Saccone G B V. Folic acid supplementation in pregnancy to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:76–81.
31. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M MN. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
32. Ota E, Tobe-Gai R, Mori R FD. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
33. Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe Gai R, Mahomed K BZ. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
34. Makrides M CC. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
35. Zhou S, Tao Y, Huang K, Zhu B, Tao F. Vitamin D and risk of preterm birth : Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):247–56.
36. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery: results of the Epipage study. *BJOG*. 2004;111:258–65.
37. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C OL. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.
38. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K OA. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol Trop*. 2015;38(152):5–16.
39. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;107:29–36.
40. Michalowicz BS, Hodges JS, Di Angelis AJ et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med*. 2006;355:1885–94.
41. Vergnes J-N SM. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(135):1–7.
42. Elder HA, Santamarina BA, Smith S KE. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;111:441–6.
43. Romero R, Oyarzun E, Mazar M, Sirtori M, Hobbins JC BM. Meta-analysis of the

7. Bibliografía

- relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73:576–82.
44. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM D, E M. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324–33.
 45. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA GR. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(26):1737–42.
 46. Kiss L and. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):375–90.
 47. Leitich. Secondary predictors of preterm labour. *BJOG.* 2005;12(1):48–50.
 48. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I VLS. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009;116(10):1315–24.
 49. Murtha AP EJ. The role of Mycoplasma and Ureaplasma in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(4):615–27.
 50. Capoccia R, Greub G BD. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(3):231–40.
 51. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A RR. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:177–90.
 52. Brocklehurst P, , Gordon A., Heatley E. MS. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
 53. Iams J, Goldenberg R, Meis P, Mercer B. the Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567–72.
 54. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: Prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):312–7.
 55. Sonek J, Shellbaas C. Cervical sonography: A review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1998. p. 71–8.
 56. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: A systematic review.

- Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(3):305–22.
57. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CKH, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: A population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):362–7.
 58. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1360–5.
 59. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: Development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):549–54.
 60. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009.
 61. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length in asymptomatic high-risk women with a short cervical length in the previous pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):38–43.
 62. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: A cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):32–7.
 63. Facco FL, Simhan HN. Short ultrasonographic cervical length in women with low-risk obstetric history. *Obstet Gynecol.* 2013;122(4):858–62.
 64. Orzechowski KM, Nicholas SS, Baxter JK, Weiner S, Berghella V. Implementation of a Universal Cervical Length Screening Program for the Prevention of Preterm Birth. *Am J Perinatol.* 2014;124(3):520–5.
 65. Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. Is a universal midtrimester transvaginal cervical length assessment program associated with a reduced preterm birth rate? *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier Inc.; 2016;214(1):S10.
 66. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier Inc.; 2016;215(1):100.e1–7.
 67. Crosby D, JanMiletin., Semberova J, Daly S. Is routine transvaginal cervical length measurement cost-effective in a population where the risk of spontaneous preterm birth is low? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(12):1391–5.
 68. Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, Macintyre DA, Fox NS, Schuit E, et al. The effect of

7. Bibliografía

- gestational age at cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: An individual patient level meta-analysis. *BJOG*. 2014;121(6):877–84.
69. Moroz LA, Brock CO, Govindappagari S, Johnson DL, Leopold BH. Spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;(February):1–7.
70. Pasquini L, Sisti G, Nasioudis D, Kanninen T, Fambrini M, Turrini I, et al. Ability of cervical length to predict spontaneous preterm delivery in twin pregnancies using the receiver-operating characteristic curve analysis and an a priori cut-off value. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1258046>
71. Khalifeh A, Quist-nelson J, Berghella V, Khalifeh A, Quist-nelson J, Berghella V. Universal cervical length screening for preterm birth prevention in the United States Universal cervical length screening for preterm birth prevention in the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;7(September):1–4.
72. Wilson JMG JG. Principles and practice of screening for disease. *Bol Of Sanit Panam*. 1968;65:281–393.
73. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth. Practice bulletin n° 130. *Obs Gynecol*. 2012;120:964–73.
74. Lockwood CJ, Senyei AE DM et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. , 1991; *N Engl J Med*. 1991;325:669–74.
75. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Ltd; 2016;
76. Berghella V, Hayes E, Visintine J BJ. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
77. Hezelgrave NL, Shennan AH. Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: A review. *Women's Heal*. 2016;12(1):121–8.
78. Ness A, Visintine J, Ricci E B V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:426.e1–7.
79. Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T H V, Paavonen J RE. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:546–51.
80. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding

- protein-1 test for the prediction of preterm birth: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc.; 2016;214(1):57–73.
81. Huszar G NF. The myometrium and uterine cervix in normal and preterm labor. *N Engl J Med*. 1984;311:571–81.
 82. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012;143:429–38.
 83. Word RA, Li XH, Hnat M CK. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007;25:69–79.
 84. Sfakianaki AK NE. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(12):763–72.
 85. V. B. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):376–86.
 86. Nold C, Anton L, Brown A EM. Inflammation promotes a cytokine response and disrupts the cervical epithelial barrier: a possible mechanism of premature cervical remodeling and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:208e.1–7.
 87. Nold C, Maubert M, Anton L, Yellon S EM. Prevention of preterm birth by progestational agents: what are the molecular mechanisms? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:223.e1–7.
 88. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouch L SM. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril*. 1994;62(3):485–90.
 89. Furcron A, Romero R, Plazyo O et al. Vaginal progesterone, but not 17 α hydroxyprogesterone caproate, has anti-inflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. 2015; *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:846.e1–19.
 90. Goodnight W. Clinical Application of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth, 2016. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):253–7.
 91. Northen AT, Norman GS, Anderson K et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):865–72.
 92. Dudás I, Gidai J CA. Population-based case-control teratogenic study of hydroxyprogesterone treatment during pregnancy. *Congenit Anomalies*. 2006;46(4):194–8.
 93. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O’Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review

7. Bibliografía

- and metaanalysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012.
94. Meis PJ, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Ph D, Davis SM, et al. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2379–85.
 95. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM, et al. 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate To Prevent Prematurity in Nulliparas With Cervical Length Less Than 30 Mm. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc.; 2012;207(5):390.e1–390.e8.
 96. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: Primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):687–96.
 97. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):697–705.
 98. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):419–24.
 99. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007;357(5):462–9.
 100. da Fonseca EB, Damião R, Nicolaides K. Prevention of Preterm Birth Based on Short Cervix: Progesterone. *Semin Perinatol*. Elsevier Inc.; 2009;33(5):334–7.
 101. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther C a. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):127–34.
 102. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(1):18–31.
 103. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther C a. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of ppreterm birth

- (Review). Cochrane database of systematic reviews. 2013.
104. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387:2106–16.
 105. Mol BWJ, Daly M, Dodd JM. Progestogens and preterm birth-not the hoped for panacea? *Lancet*. 2016;6736(16):15–6.
 106. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: Clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc.; 2016;214(2):235–42.
 107. Romero R, Nicolaides KH, Brien JMO. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix : an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(September):308–17.
 108. Ahn KH, Bae N, Hong S, Lee J, Lee EH, Jee H. The safety of progestogen in the prevention of preterm birth : meta-analysis of neonatal mortality. *J Perinat Med*. 2017;46(1):11–20.
 109. Palacio M, Cobo T, Antolin E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(12):1990–9.
 110. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007;357(5):454–61.
 111. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A PM. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):221.
 112. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E TA. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2011;38:272–80.
 113. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: An individual participant data meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(1):27–37.
 114. El-Refaie W, Abdelhafez MS BA. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obs*. 2016;293(1):61–7.

7. Bibliografía

115. Romero R, Conde-agudelo A, Fonseca EDA, Tabor A, Perales A. Vaginal Progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):303–14.
116. RG. C. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet.* 1959;2:127.
117. M V. The incompetent cervical os and the pessary. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:144.
118. Oster S JC. Treatment of the incompetent cervix with the Hodge pessary. *Obstet Gynecol.* 1966;28(2):206–8.
119. Quaas L, Hillemanns HG, du Bois A SH. The Arabin cerclage pessary-an alternative to surgical cerclage. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1990;50(6):429–33.
120. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, Van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003;31(2):122–33.
121. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2013;42:426–33.
122. Becher N, Adams Waldorf K, Hein M et al. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:502–13.
123. Liem SMS, Pampus MG Van, Mol BWJ, Bokedam DJ. Cervical Pessaries for the Prevention of Preterm Birth- A Systematic Review. *Obstet Gynecol Int.* 2013;
124. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800–6.
125. Acharya G, Eschler B, Gronberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: A prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273(5):283–7.
126. Sieroszewski P, Jasiński A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(6):469–72.
127. Dharan VB, Ludmir J. Alternative Treatment for a Short Cervix: The Cervical Pessary. *Semin Perinatol.* Elsevier Inc.; 2009;33(5):338–42.
128. Mendoza M, Goya M, Gascón A, Pratcorona L, Rodó C, Valle L, et al. Modification of cervical length after cervical pessary insertion : correlation weeks of gestation.

- 2016;28:1–6.
129. Hui SA, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013;30(4):283–8.
 130. Wetta LA, Biggio JR. Cervical Pessary Use and Preterm Birth. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(3):607–15.
 131. Timofeev J. Pessary in Cervical Insuficiency. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(2):311–9.
 132. Kypros H, Nicolaides, Argyro Syngelaki, Liona C. Poon, Gemma Picciarelli, Natasa Tul AZ, Evdoxia Skyfta MP. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *new Engl J o f Med*. 2016;374:1044–52.
 133. The role of cervical pessary placement to prevent preterm birth in clinical practice. Society for Maternal Fetal Medicine. Elsevier Inc.; 2017.
 134. Carreras E, Arevalo S, Bello-Munoz JC, Goya M, Rodo C, Sanchez-Duran MA et al. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. 2012; *Prenat Diagn*. 2012;32:1181–5.
 135. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, De Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9901):1341–9.
 136. Liem SMS, Van Baaren GJ, Delemarre FMC, Evers IM, Kleiverda G, Van Loon AJ, et al. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):338–45.
 137. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, De Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc.; 2016;214(1):3.e1–3.e9.
 138. Goya M, De La Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):145–52.
 139. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff LJ. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. Taylor & Francis; 2017;
 140. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust O a, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on

7. Bibliografía

- ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181–9.
141. Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J et al. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *BJOG.* 1984;91:731–5.
 142. Rush RW, Isaacs S, McPherson K et al. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:724–30.
 143. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Final report of the Medical Research Council/ RoyalCollegeofObstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:516–23.
 144. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663–71.
 145. Szychowski JM, Owen J, Hankins G et al. Can the optimal cervical length for placing ultrasound-indicated cerclage be identified? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):43–7.
 146. Pereira L, Cotter A, Gomez R et al. Expectant management compared with physical examination- indicated cerclage in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obs Gynecol.* 2007;197:483 e1–483 e8.
 147. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obs Gynecol.* 2003;189:907–10.
 148. Szychowski JM, Berghella V, Owen J et al. Vaginal Ultrasound Trial Consortium. Cerclage for the prevention of preterm birth in high risk women receiving intramuscular 17- α -hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2686–9.
 149. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):42.e1–42.e18.
 150. Alfievic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN S, JM GM. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton

- pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2013;41(2):146–51.
151. Green-top Guideline: Tocolysis for women in preterm labour. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011.
152. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED OA. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5):869–77.
153. ME H. Search for best tocolytic for preterm labour. *The LancetLancet.* 2000;356(9231):699–700.
154. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L VG. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1173–83.
155. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW GA. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585–94.
156. Hayes E, Moroz L, Pizzi L BJ. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:383.
157. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
158. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *Br Med J.* 2009;338:744.
159. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;209:41.
160. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1221.
161. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR MP. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
162. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1184.
163. Papatsonis D, Flenady V LH. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
164. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact

7. Bibliografía

- membranes. *Int J Gynecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics*; 2015;132(1):11–6.
165. Roberts D DS. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
166. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P HJ. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):187–94.
167. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S RD. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
168. Conde-Agudelo A RR. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595–609.
169. Magee L, Sawchuck D, Synnes A von DP. Clinical Practice Guideline: Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2011;33(5):516–29.
170. Reeves SA, Gibbs RS CS. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(202):1–4.
171. Alos Cortes JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L et al. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. Updated Spanish recommendations 2012. *Rev Esp Quim*. 2012;25:79–88.
172. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103:353–68.
173. Bancalari E CN. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:164–70.
174. Bancalari E. JA. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr*. 2012;161:585–8.
175. Ohlsson A, Walia R SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
176. Simpson C, Schanler RJ LC. Early introduction of oral feeding in preterm infants. *Pediatrics*. 1002;110:517–22.
177. Ramani M AN. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013;40:1–10.
178. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants:

- commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:85–91.
179. de la Torre Aguilar M, Gascon Jimenez FJ, Zapatero Martinez M et al. Prophylaxis of anemia of prematurity with erythropoietin. Case control study. *An Españoles Pediatría.* 2000;53:243–8.
180. Aher S, Malwatkar K KS. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:239–47.
181. Hartnett ME PJ. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012;367:2515–26.
182. Als H, Duffy FH, McAnulty GB et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics.* 2004;113:846–57.
183. B. W. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) - family-centered developmentally supportive care. *Early Hum Dev.* 2007;83:443–9.
184. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:e119–25.
185. Nordhov SM, Ronning JA, Dahl LB, Ulvund SE, Tunby J KP. Early intervention improves cognitive outcomes for preterm infants: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2010;126:1088–94.
186. Burger M, Weber-Rössler T WM. Measurement of the pregnan cervix by transvaginal Variability., sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1997;9:188–93.
187. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A NK. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:217–9.
188. Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B. Vaginal progesterone combined with cervical pessary: A chance for pregnancies at risk for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier Inc.; 2016;214(6):739.e1–739.e10.
189. Dugoff L, Berghella V, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier; 2017;216(1):S4–5.

8. ABREVIATURAS



17P	17 hidroxiprogesterona caproato
AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontencimiento Adverso Grave
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADO	Available Data Only
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario
AJOG	Journal Obstetrics and Gynecology
APP	Amenaza de parto prematuro
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRDe	Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico
EG	Edad gestacional
EGB	Streptococo B Agalactiae
EUROPOP	European programme of occupational risks and pregnancy outcome
FDA	Food and Drug Administration
fnF	Fibronectina fetal
IC	Intervalo de confianza
ID	Identificación del paciente
IDIBAPS	Institut D'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer
IM	Intramuscular
INE	Instituto Nacional de Estadística
ITT	Intención de tratar
LC	Longitud cervical
ML	Múltiparas
MMRM	Modelo mixto de medidas repetitivas
NL	Nulíparas
NNS	Número de pacientes necesario a realizar screening
NNT	Número de pacientes necesario a tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	odds ratio

8. Abreviaturas

PAE	Plan de análisis estadístico
PAMG-1	Proteína alfa microglobulina-1 placentaria
PE	Parto espontáneo
PGv	Progesterona vaginal
PP	Por protocolo
PPE	Parto Prematuro Espontáneo
PPm	Por protocolo modificada
PPPprevio	Parto Prematuro Previo
QfFN	Quantitative fetal fibronectin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RN	Recién nacido
RPM	Rotura prematura de membranas
RR	Riesgo relativo
SCReN	Spanish Clinical Research Network
SEG	Semanas de gestación
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SMFM	Society for Maternal Fetal Medicine
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
ZTG	Zona transformación Glandular

9. ÍNDICE DE TABLAS



Tabla 1: Secuelas a largo plazo de los prematuros.	24
Tabla 2: Coste y estancia hospitalaria media por neonato agrupada por peso.....	25
Tabla 3: Comparación del screening universal de cervicometría en segundo trimestre con criterios clásicos de screening definidos por WILSON y JUNGER en 1968.....	39
Tabla 4: Efecto del uso de progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix corto sobre riesgo de parto prematuro y sobre los resultados neonatales adversos.....	47
Tabla 5: Comparación del uso de progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix corto con otras terapias usadas comúnmente en obstetricia.....	48
Tabla 6: Tipos de cerclajes según indicación.....	58
Tabla 7: Fármacos Tocolíticos: dosis, precauciones de uso, efectos secundarios y contraindicaciones.	60
Tabla 8: Contraindicaciones de Tocolisis.....	62
Tabla 9: Criterios de Inclusión y Exclusión.	76
Tabla 10: Recomendaciones de tratamiento de los cultivos basales.....	79
Tabla 11. Esquema de procedimientos por visitas del estudio.....	81
Tabla 12: Listado de centros participantes.	82
Tabla 13: Aleatorización y Criterios.....	101
Tabla 14: Características demográficas de las pacientes.	102
Tabla 15: Antecedentes médicos y quirúrgicos.	103
Tabla 16: Enfermedades de las pacientes clasificadas por tipo.....	104
Tabla 17: Cirugías previas de las pacientes clasificadas por localización.....	105
Tabla 18: Estado serológico de las pacientes.....	105
Tabla 19: Actividad Laboral de las pacientes.	106
Tabla 20: Antecedentes obstétricos de las pacientes.....	106
Tabla 21: Número de hijos previos en pacientes multíparas.....	107
Tabla 22: Antecedentes de parto pretérmino.	107
Tabla 23: Características basales en momento de inclusión al estudio.....	108
Tabla 24: Estado de cultivos basales.	109
Tabla 25: Variables de seguimiento gestacional hasta ecografía del segundo trimestre.....	110
Tabla 26: Variables de seguimiento gestacional: Hemoglobina, Urocultivo y estado de EGB.	111
Tabla 27: Variables de seguimiento gestacional: Diabetes Gestacional, Preclampsia y Sludge.....	111
Tabla 28: Características del parto.....	112
Tabla 29: Tipo de Rotura Prematura de Membranas por edad gestacional.....	113
Tabla 30: Antibioterapia durante el parto.	113

9. Índice de Tablas

Tabla 31: Características Basales de los neonatos.	114
Tabla 32: Parto espontáneo antes de las 34 SEG para la población de estudio ITT, PP y PPM.	115
Tabla 33: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34SEG para las tres poblaciones de estudio.	115
Tabla 34: Variables secundarias de eficacia materna.	117
Tabla 35: Necesidad de Tocolisis por grupo de tratamiento.	118
Tabla 36: Variables secundarias de eficacia neonatales.	119
Tabla 37: Análisis de regresión logística univariante y multivariante por subgrupos.....	121
Tabla 38: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según la longitud cervical en la ecografía del segundo trimestre.	122
Tabla 39: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según paridad.....	123
Tabla 40: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según los antecedentes de parto prematuro previo.	123
Tabla 41: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según el estado de los cultivos basales.	124
Tabla 42: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PGv en PPE <34 SEG según los marcadores ecográficos.	125
Tabla 43: Listado y motivos de retirada prematura.....	127
Tabla 44: AAG notificados.	128
Tabla 45: Intensidad y Casualidad de los Acontecimientos Adversos.	128
Tabla 46: Otros parámetros de seguridad.	129
Tabla 47: Signos y síntomas locales.	130
Tabla 48: Datos de reclutamiento por Centro.	131
Tabla 49: Estudios de cervicometría como método de screening.	136
Tabla 50: Estudios que confirman eficacia del uso de progesterona vaginal en gestaciones únicas con cérvix corto.....	138
Tabla 51: Estudios que confirman eficacia del uso de pesario cervical en gestaciones únicas con cérvix corto.....	139
Tabla 52: Comparativa Ensayos Clínicos.	144

10. ÍNDICE DE FIGURAS



Figura 1: Mapa mundial con porcentajes de prematuridad.	21
Figura 2: Partos pretérminos por edad gestacional y por región en 2010.	22
Figura 3: Mecanismos de acción implicados en el parto prematuro espontáneo.....	26
Figura 4: Activación del proceso del parto.....	27
Figura 5: Fotografías pesario tipo Arabin (65/25/32).	50
Figura 6: Vista sagital del cérvix con el pesario.....	52
Figura 7: Cálculo tamaño muestral.	74
Figura 8: Mapa de centros participantes por Comunidades Autónomas.	83
Figura 9: Pantallazo del acceso al Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico.	84
Figura 10: Pantallazo de las visitas de cualquier paciente en el CRDe.....	84
Figura 11: Fotografía de una de las cajas de progesterona utilizadas en el estudio.	85
Figura 12: Fotografías de uno de los pesarios utilizados en el estudio.....	85
Figura 13: Población de estudio por ITT y PP.....	99
Figura 14: Población Por Protocolo Modificada.....	100
Figura 15: Gráfico de distribución por raza.....	103
Figura 16: Gráfico de tipo de enfermedades.	104
Figura 17: Gráfico de supervivencia para población PP.....	116
Figura 18: Gráfico Foresplot del análisis por subgrupos.	126
Figura 19: Reclutamiento final por centro	131

11. ANEXOS



ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Tabla de reclutamiento y asignación al tratamiento.	185
Anexo 2: Hoja de Información al Paciente.	193
Anexo 3: I Reunión de Investigadores estudio PESAPRO.	199
Anexo 4: Cuaderno de Recogida de Datos.	201
Anexo 5: Concesión de la Financiación Independiente.....	213
Anexo 6: Concesión de la financiación beca FIS.....	215
Anexo 7: Aprobación CEIC.....	217
Anexo 8: Aprobación AEMPS.	219
Anexo 9: Programa Jornada Parto Pretérmino.	223
Anexo 10: Informe de Seguridad.....	225
Anexo 11: Análisis de variables de eficacia para población por intención de tratar.	227
Anexo 12: Análisis de variables de eficacia para población por protocolo modificada.	233

Anexo 1: Tabla de reclutamiento y asignación al tratamiento.

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
1	2	PESARIO	01-001	H.U. Puerta de Hierro	28/08/2012
2	2	PESARIO	01-002	H.U. Puerta de Hierro	10/10/2012
3	1	PROGESTERONA	01-003	H.U. Puerta de Hierro	12/11/2012
4	1	PROGESTERONA	01-004	H.U. Puerta de Hierro	13/12/2012
5	1	PROGESTERONA	01-005	H.U. Puerta de Hierro	18/02/2013
6	1	PROGESTERONA	01-006	H.U. Puerta de Hierro	04/03/2013
7	1	PROGESTERONA	01-007	H.U. Puerta de Hierro	02/04/2013
8	1	PROGESTERONA	03-001	H.F. Alcorcón	28/05/2013
9	2	PESARIO	03-002	H.F. Alcorcón	30/05/2013
10	1	PROGESTERONA	03-003	H.F. Alcorcón	30/05/2013
11	1	PROGESTERONA	03-004	H.F. Alcorcón	10/06/2013
12	2	PESARIO	01-008	H.U. Puerta de Hierro	14/06/2013
13	1	PROGESTERONA	03-005	H.F. Alcorcón	19/06/2013
14	2	PESARIO	01-009	H.U. Puerta de Hierro	19/06/2013
15	2	PESARIO	01-010	H.U. Puerta de Hierro	19/06/2013
16	2	PESARIO	01-011	H.U. Puerta de Hierro	24/06/2013
17	2	PESARIO	01-012	H.U. Puerta de Hierro	24/07/2013
18	2	PESARIO	05-001	H.U. Getafe	05/08/2013
19	1	PROGESTERONA	08-001	H.U. Ramón y Cajal	16/08/2013
20	1	PROGESTERONA	01-013	H.U. Puerta de Hierro	26/08/2013
21	1	PROGESTERONA	08-002	H.U. Ramón y Cajal	29/08/2013
22	2	PESARIO	08-003	H.U. Ramón y Cajal	30/08/2013
23	1	PROGESTERONA	08-004	H.U. Ramón y Cajal	24/09/2013
24	1	PROGESTERONA	05-002	H.U. Getafe	25/09/2013
25	2	PESARIO	03-006	H.F. Alcorcón	27/09/2013
26	1	PROGESTERONA	01-014	H.U. Puerta de Hierro	30/09/2013
27	1	PROGESTERONA	01-015	H.U. Puerta de Hierro	18/10/2013
28	1	PROGESTERONA	14-001	Hospital Fuenlabrada	30/10/2013
29	1	PROGESTERONA	12-001	Hospital Infanta Sofía	05/11/2013
30	1	PROGESTERONA	01-016	H.U. Puerta de Hierro	05/11/2013
31	2	PESARIO	08-005	H.U. Ramón y Cajal	07/11/2013
32	1	PROGESTERONA	14-002	Hospital Fuenlabrada	08/11/2013
33	2	PESARIO	06-001	Hospital de León	08/11/2013
34	2	PESARIO	06-002	Hospital de León	18/11/2013
35	1	PROGESTERONA	03-007	H.F. Alcorcón	19/11/2013
36	1	PROGESTERONA	01-017	H.U. Puerta de Hierro	26/11/2013
37	2	PESARIO	01-018	H.U. Puerta de Hierro	29/11/2013

11. Anexos

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
38	2	PESARIO	14-003	Hospital Fuenlabrada	03/12/2013
39	2	PESARIO	06-003	Hospital de León	11/12/2013
40	1	PROGESTERONA	01-019	H.U. Puerta de Hierro	12/12/2013
41	2	PESARIO	09-001	H. Miguel Servet	02/01/2014
42	1	PROGESTERONA	06-004	Hospital de León	08/01/2014
43	2	PESARIO	09-002	H. Miguel Servet	08/01/2014
44	2	PESARIO	03-008	H.F. Alcorcón	09/01/2014
45	2	PESARIO	09-003	H. Miguel Servet	15/01/2014
46	2	PESARIO	06-005	Hospital de León	16/01/2014
47	1	PROGESTERONA	01-020	H.U. Puerta de Hierro	16/01/2014
48	2	PESARIO	14-004	Hospital Fuenlabrada	17/01/2014
49	1	PROGESTERONA	01-021	H.U. Puerta de Hierro	17/01/2014
50	2	PESARIO	03-009	H.F. Alcorcón	21/01/2014
51	2	PESARIO	01-022	H.U. Puerta de Hierro	27/01/2014
52	2	PESARIO	01-023	H.U. Puerta de Hierro	31/01/2014
53	1	PROGESTERONA	09-004	H. Miguel Servet	03/02/2014
54	2	PESARIO	06-006	Hospital de León	06/02/2014
55	1	PROGESTERONA	14-005	Hospital Fuenlabrada	07/02/2014
56	1	PROGESTERONA	01-024	H.U. Puerta de Hierro	11/02/2014
57	2	PESARIO	09-005	H. Miguel Servet	13/02/2014
58	1	PROGESTERONA	03-010	H.F. Alcorcón	24/02/2014
59	2	PESARIO	14-006	Hospital Fuenlabrada	28/02/2014
60	1	PROGESTERONA	12-002	Hospital Infanta Sofía	04/03/2014
61	1	PROGESTERONA	02-001	H.U. Alcalá Henares	04/03/2014
62	2	PESARIO	01-025	H.U. Puerta de Hierro	27/02/2014
63	2	PESARIO	03-011	H.F. Alcorcón	13/03/2014
64	2	PESARIO	11-001	Hospital Infanta Elena	17/03/2014
65	2	PESARIO	09-006	H. Miguel Servet	17/03/2014
66	1	PROGESTERONA	11-002	Hospital Infanta Elena	03/04/2014
67	2	PESARIO	08-006	H.U. Ramón y Cajal	11/04/2014
68	1	PROGESTERONA	11-003	Hospital Infanta Elena	24/04/2014
69	1	PROGESTERONA	06-007	Hospital de León	30/04/2014
70	1	PROGESTERONA	09-007	H. Miguel Servet	30/04/2014
71	1	PROGESTERONA	11-004	Hospital Infanta Elena	06/05/2014
72	1	PROGESTERONA	12-003	Hospital Infanta Sofía	21/05/2014
73	2	PESARIO	01-026	H.U. Puerta de Hierro	26/05/2014
74	1	PROGESTERONA	03-012	H.F. Alcorcón	27/05/2014

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
75	2	PESARIO	04-001	H.U. Burgos	30/05/2014
76	2	PESARIO	09-008	H. Miguel Servet	05/06/2014
77	2	PESARIO	06-008	Hospital de León	12/06/2014
78	1	PROGESTERONA	08-007	H.U. Ramón y Cajal	12/06/2014
79	2	PESARIO	04-002	H.U. Burgos	26/06/2014
80	1	PROGESTERONA	04-003	H.U. Burgos	02/07/2014
81	1	PROGESTERONA	01-027	H.U. Puerta de Hierro	03/07/2014
82	1	PROGESTERONA	14-007	Hospital Fuenlabrada	04/07/2014
83	2	PESARIO	02-002	H.U. Alcalá Henares	10/07/2014
84	1	PROGESTERONA	03-013	H.F. Alcorcón	11/07/2014
85	1	PROGESTERONA	11-005	Hospital Infanta Elena	11/07/2014
86	1	PROGESTERONA	09-009	H. Miguel Servet	28/07/2014
87	2	PESARIO	03-014	H.F. Alcorcón	29/07/2014
88	1	PROGESTERONA	01-028	H.U. Puerta de Hierro	01/08/2014
89	1	PROGESTERONA	07-001	H. Río Hortega	01/08/2014
90	2	PESARIO	05-003	H.U. Getafe	06/08/2014
91	1	PROGESTERONA	11-006	Hospital Infanta Elena	12/08/2014
92	1	PROGESTERONA	05-004	H.U. Getafe	12/08/2014
93	2	PESARIO	11-007	Hospital Infanta Elena	21/08/2014
94	1	PROGESTERONA	04-004	H.U. Burgos	21/08/2014
95	2	PESARIO	04-005	H.U. Burgos	21/08/2014
96	2	PESARIO	14-008	Hospital Fuenlabrada	22/08/2014
97	1	PROGESTERONA	04-006	H.U. Burgos	08/09/2014
98	2	PESARIO	03-015	H.F. Alcorcón	10/09/2014
99	1	PROGESTERONA	06-009	Hospital de León	17/09/2014
100	1	PROGESTERONA	01-029	H.U. Puerta de Hierro	14/10/2014
101	1	PROGESTERONA	09-010	H. Miguel Servet	14/10/2014
102	1	PROGESTERONA	03-016	H.F. Alcorcón	16/10/2014
103	1	PROGESTERONA	09-011	H. Miguel Servet	20/10/2014
104	1	PROGESTERONA	03-017	H.F. Alcorcón	20/10/2014
105	2	PESARIO	03-018	H.F. Alcorcón	23/10/2014
106	2	PESARIO	23-001	H.U. Zarzuela	23/10/2014
107	1	PROGESTERONA	01-030	H.U. Puerta de Hierro	29/10/2014
108	2	PESARIO	25-001	H.U. Montepíncipe	31/10/2014
109	2	PESARIO	14-009	Hospital Fuenlabrada	07/11/2014
110	1	PROGESTERONA	16-001	H. Rey Juan Carlos I	10/11/2014
111	1	PROGESTERONA	11-008	Hospital Infanta Elena	13/11/2014

11. Anexos

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
112	2	PESARIO	16-002	H. Rey Juan Carlos I	13/11/2014
113	1	PROGESTERONA	01-031	H.U. Puerta de Hierro	18/11/2014
114	2	PESARIO	09-012	H. Miguel Servet	19/11/2014
115	1	PROGESTERONA	01-032	H.U. Puerta de Hierro	19/11/2014
116	2	PESARIO	09-013	H. Miguel Servet	21/11/2014
117	2	PESARIO	01-033	H.U. Puerta de Hierro	26/11/2014
118	1	PROGESTERONA	02-003	H.U. Alcalá Henares	26/11/2014
119	2	PESARIO	01-034	H.U. Puerta de Hierro	28/11/2014
120	2	PESARIO	16-003	H. Rey Juan Carlos I	02/12/2014
121	2	PESARIO	14-010	Hospital Fuenlabrada	02/12/2014
122	2	PESARIO	11-009	Hospital Infanta Elena	04/12/2014
123	1	PROGESTERONA	25-002	H.U. Montepíncipe	05/12/2014
124	2	PESARIO	11-010	Hospital Infanta Elena	09/12/2014
125	2	PESARIO	01-035	H.U. Puerta de Hierro	15/12/2014
126	2	PESARIO	09-014	H. Miguel Servet	16/12/2014
127	1	PROGESTERONA	03-019	H.F. Alcorcón	18/12/2014
128	1	PROGESTERONA	04-007	Hospital Univ. Burgos	18/12/2014
129	2	PESARIO	19-001	H. Clínico Valladolid	19/12/2014
130	1	PROGESTERONA	18-001	H. Severo Ochoa	23/12/2014
131	1	PROGESTERONA	09-015	H. Miguel Servet	07/01/2015
132	2	PESARIO	01-036	H.U. Puerta de Hierro	07/01/2015
133	1	PROGESTERONA	05-005	H.U. Getafe	08/01/2015
134	1	PROGESTERONA	08-008	H.U. Ramón y Cajal	08/01/2015
135	1	PROGESTERONA	03-020	H.F. Alcorcón	14/01/2015
136	2	PESARIO	12-004	Hospital Infanta Sofía	15/01/2015
137	2	PESARIO	12-005	Hospital Infanta Sofía	20/01/2015
138	2	PESARIO	18-002	H. Severo Ochoa	22/01/2015
139	2	PESARIO	01-037	H.U. Puerta de Hierro	22/01/2015
140	2	PESARIO	21-001	H. Quirón Málaga	23/01/2015
141	2	PESARIO	09-016	H. Miguel Servet	28/01/2015
142	2	PESARIO	28-001	H. San Juan Alicante	28/01/2015
143	2	PESARIO	18-003	H. Severo Ochoa	29/01/2015
144	1	PROGESTERONA	04-008	H.U. Burgos	29/01/2015
145	2	PESARIO	09-017	H. Miguel Servet	03/02/2015
146	1	PROGESTERONA	01-038	H.U. Puerta de Hierro	05/02/2015
147	2	PESARIO	18-004	H. Severo Ochoa	09/02/2015
148	1	PROGESTERONA	04-009	Hospital Univ. Burgos	11/02/2015

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
149	2	PESARIO	31-001	H.U. Móstoles	11/02/2015
150	2	PESARIO	04-010	H.U. Burgos	12/02/2015
151	1	PROGESTERONA	29-001	Hospital de Donostia	16/02/2015
152	1	PROGESTERONA	17-001	H. Quirón Dexeus	18/02/2015
153	2	PESARIO	18-005	H. Severo Ochoa	20/02/2015
154	2	PESARIO	04-011	H.U. Burgos	23/02/2015
155	1	PROGESTERONA	11-011	Hospital Infanta Elena	25/02/2015
156	1	PROGESTERONA	09-018	H. Miguel Servet	09/03/2015
157	2	PESARIO	28-002	H. San Juan Alicante	10/03/2015
158	1	PROGESTERONA	22-001	H.U. Guadalajara	10/03/2015
159	2	PESARIO	20-001	H.U. Ciudad Real	10/03/2015
160	1	PROGESTERONA	09-019	H. Miguel Servet	16/03/2015
161	1	PROGESTERONA	17-002	H. Quirón Dexeus	17/03/2015
162	1	PROGESTERONA	03-021	H.F. Alcorcón	17/03/2015
163	2	PESARIO	05-006	H.U. Getafe	20/03/2015
164	2	PESARIO	11-012	Hospital Infanta Elena	23/03/2015
165	1	PROGESTERONA	01-039	H.U. Puerta de Hierro	23/03/2015
166	2	PESARIO	01-040	H.U. Puerta de Hierro	24/03/2015
167	2	PESARIO	18-006	H. Severo Ochoa	25/03/2015
168	2	PESARIO	16-004	H. Rey Juan Carlos I	25/03/2015
169	2	PESARIO	20-002	H.U. Ciudad Real	26/03/2015
170	1	PROGESTERONA	03-022	H.F. Alcorcón	27/03/2015
171	1	PROGESTERONA	30-001	H. Sanitas La Moraleja	27/03/2015
172	2	PESARIO	24-001	Hospital d'Igualada	30/03/2015
173	2	PESARIO	09-020	H. Miguel Servet	30/03/2015
174	2	PESARIO	22-002	H.U. Guadalajara	01/04/2015
175	1	PROGESTERONA	02-004	H.U. Alcalá Henares	07/04/2015
176	2	PESARIO	07-002	H. Río Hortega	08/04/2015
177	2	PESARIO	06-010	Hospital de León	09/04/2015
178	1	PROGESTERONA	01-041	H.U. Puerta de Hierro	10/04/2015
179	2	PESARIO	14-011	Hospital Fuenlabrada	10/04/2015
180	1	PROGESTERONA	09-021	H. Miguel Servet	14/04/2015
181	1	PROGESTERONA	02-005	H.U. Alcalá Henares	14/04/2015
182	2	PESARIO	01-042	H.U. Puerta de Hierro	14/04/2015
183	1	PROGESTERONA	09-022	H. Miguel Servet	14/04/2015
184	2	PESARIO	02-006	H.U. Alcalá Henares	21/04/2015
185	2	PESARIO	01-043	H.U. Puerta de Hierro	21/04/2015

11. Anexos

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
186	1	PROGESTERONA	04-012	H.U. Burgos	21/04/2015
187	2	PESARIO	06-011	Hospital de León	21/04/2015
188	1	PROGESTERONA	09-023	H. Miguel Servet	24/04/2015
189	2	PESARIO	20-003	H.U. Ciudad Real	24/04/2015
190	2	PROGESTERONA	04-013	H.U. Burgos	28/04/2015
191	2	PESARIO	06-012	Hospital de León	28/04/2015
192	2	PESARIO	20-004	H.U. Ciudad Real	28/04/2015
193	2	PESARIO	29-002	Hospital de Donostia	04/05/2015
194	1	PROGESTERONA	01-044	H.U. Puerta de Hierro	04/05/2015
195	2	PROGESTERONA	20-005	H.U. Ciudad Real	05/05/2015
196	1	PROGESTERONA	01-045	H.U. Puerta de Hierro	06/05/2015
197	2	PESARIO	09-024	H. Miguel Servet	08/05/2015
198	1	PROGESTERONA	14-012	Hospital Fuenlabrada	12/05/2015
199	1	PROGESTERONA	08-009	H.U. Ramón y Cajal	13/05/2015
200	1	PROGESTERONA	01-046	H.U. Puerta de Hierro	15/05/2015
201	1	PROGESTERONA	22-003	H.U. Guadalajara	18/05/2015
202	2	PESARIO	23-002	H.U. Zarzuela	20/05/2015
203	2	PESARIO	17-003	H. Quirón Dexeus	25/05/2015
204	1	PROGESTERONA	27-001	Hospital de Palamós	28/05/2015
205	1	PROGESTERONA	03-023	H.F. Alcorcón	29/05/2015
206	2	PESARIO	17-004	H. Quirón Dexeus	10/06/2015
207	1	PROGESTERONA	03-024	H.F. Alcorcón	12/06/2015
208	1	PROGESTERONA	23-003	H.U. Zarzuela	16/06/2015
209	2	PESARIO	21-002	H. Quirón Málaga	18/06/2015
210	1	PROGESTERONA	01-047	H.U. Puerta de Hierro	19/06/2015
211	1	PROGESTERONA	19-002	H. Clínico Valladolid	22/06/2015
212	1	PROGESTERONA	25-003	H.U. Montepíncipe	24/06/2015
213	1	PROGESTERONA	17-005	H. Quirón Dexeus	25/06/2015
214	1	PROGESTERONA	20-006	H. Univ. Ciudad Real	25/06/2015
215	2	PESARIO	03-025	H.F. Alcorcón	03/07/2015
216	1	PROGESTERONA	06-013	Hospital de León	03/07/2015
217	2	PESARIO	01-048	H.U. Puerta de Hierro	06/07/2015
218	2	PROGESTERONA	25-004	H.U. Montepíncipe	07/07/2015
219	2	PROGESTERONA	27-002	Hospital de Palamós	10/07/2015
220	2	PESARIO	11-013	Hospital Infanta Elena	16/07/2015
221	2	PESARIO	01-049	H.U. Puerta de Hierro	20/07/2015
222	1	PROGESTERONA	01-050	H.U. Puerta de Hierro	20/07/2015

NÚMERO	ALEATORIZACIÓN	BRAZO ASIGNADO	ID	HOSPITAL	FECHA
223	2	PESARIO	22-004	H.U. Guadalajara	23/07/2015
224	2	PESARIO	22-005	H.U. Guadalajara	27/07/2015
225	2	PESARIO	03-026	H.F. Alcorcón	30/07/2015
226	1	PROGESTERONA	09-025	H. Miguel Servet	03/08/2015
227	2	PESARIO	01-051	H.U. Puerta de Hierro	03/08/2015
228	2	PESARIO	08-010	H.U. Ramón y Cajal	05/08/2015
229	1	PROGESTERONA	17-006	H. Quirón Dexeus	12/08/2015
230	2	PESARIO	11-014	Hospital Infanta Elena	13/08/2015
231	1	PROGESTERONA	06-014	Hospital de León	13/08/2015
232	2	PESARIO	09-026	H. Miguel Servet	18/08/2015
233	1	PROGESTERONA	20-007	H.U. Ciudad Real	25/08/2015
234	2	PESARIO	20-008	H.U. Ciudad Real	25/08/2015
235	2	PESARIO	06-015	Hospital de León	25/08/2015
236	1	PROGESTERONA	03-027	H.F. Alcorcón	26/08/2015
237	1	PROGESTERONA	03-028	H.F. Alcorcón	31/08/2015
238	1	PROGESTERONA	04-014	H.U. Burgos	04/09/2015
239	1	PROGESTERONA	17-007	H. Quirón Dexeus	09/09/2015
240	2	PESARIO	27-003	Hospital de Palamós	09/09/2015
241	2	PESARIO	14-013	Hospital Fuenlabrada	11/09/2015
242	2	PESARIO	19-003	H. Clínico Valladolid	15/09/2015
243	1	PROGESTERONA	23-004	H.U. Zarzuela	16/09/2015
244	2	PESARIO	06-016	Hospital de León	17/09/2015
245	1	PROGESTERONA	06-017	Hospital de León	18/09/2015
246	2	PESARIO	01-052	H.U. Puerta de Hierro	21/09/2015
247	2	PESARIO	09-027	H. Miguel Servet	21/09/2015
248	2	PESARIO	31-002	H.U. Móstoles	24/09/2015
249	2	PROGESTERONA	01-053	H.U. Puerta de Hierro	30/09/2015
250	1	PESARIO	27-004	Hospital de Palamós	05/10/2015
251	2	PESARIO	31-003	H.U. Móstoles	15/10/2015
252	1	PROGESTERONA	21-003	H. Quirón Málaga	15/10/2015
253	1	PROGESTERONA	31-004	H.U. Móstoles	15/10/2015
254	2	PESARIO	12-006	Hospital Infanta Sofía	20/10/2015

Anexo 2: Hoja de Información al Paciente.

Código del Estudio: PESAPRO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Prevención de parto pretérmino en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas

CÓDIGO DEL PROMOTOR: PESAPRO

PROMOTOR: Dra. Martínez Payo

INVESTIGADORA PRINCIPAL: DRA. CRUZ MELGUZO

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

INTRODUCCION

Tras realizarle la ecografía vaginal del segundo trimestre, hemos observado que el cuello de su útero está acortado. Este acortamiento es un hallazgo ecográfico y hoy en día se conoce que las gestantes con cervix corto tienen mayor probabilidad de que se les adelante el parto, pudiendo provocar complicaciones y secuelas en el recién nacido al ir asociado con bajo peso al nacer. Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

OBJETIVOS Y DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La presencia del cuello corto en el segundo trimestre es un hallazgo ecográfico que se asocia a un incremento de riesgo de presentar un parto prematuro. En la actualidad se están estudiando diversas estrategias que aplicar a estas gestantes con objeto de disminuir la aparición de parto prematuro aunque a día de hoy, no existe aún ningún tratamiento o estrategia indicada para dicho fin. Entre las posibles alternativas se encuentran la Progesterona y el Pesario Cervical.

La Progesterona es una hormona clave durante la gestación ya que se trata de un útero relajante y además la disminución de sus niveles se asocian a maduración cervical; a mayor grado de maduración cervical, menor será la longitud cervical y mayor el riesgo de parto espontáneo. Por tanto, el suplemento de Progesterona parece disminuir el parto pretérmino. Se trata de un fármaco que los obstetras usamos de manera regular en nuestra práctica clínica habitual (por ejemplo, en las amenazas de aborto o tras técnicas de reproducción asistida).

Código del Estudio: PESAPRO

El pesario cervical es un anillo hipalérgico de silicona que se coloca en consulta alrededor del cuello uterino a través de la vagina. Este anillo corrige el ángulo del cuello uterino, evitando que se acorte, tal y como han demostrado algunos estudios recientemente.

El objetivo de nuestro estudio es comparar estos dos tratamientos; cada uno de ellos ha demostrado que disminuye el parto prematuro en gestantes de cuellos cortos, frente a no hacer nada, pero no han sido comparados entre sí. Para ello hemos diseñado este estudio con 2 grupos de pacientes: el primero será un grupo de gestantes, a las que se les colocará un pesario cervical y el segundo, gestantes que se administrarán cada noche progesterona por vía vaginal.

El pertenecer a un grupo u otro va a depender del azar, ya que la asignación a uno u otro grupo se realizará mediante un proceso de aleatorización, que es como lanzar una moneda al aire. Se hará una distribución 1:1 lo que significa que tiene un 50% de posibilidades de pertenecer a uno u otro grupo.

Todas las pacientes, seguirán a partir del inicio de la participación en el estudio, controles de gestación más frecuentes que el control de gestación habitual, realizando visitas mensuales con uno de los investigadores del estudio para monitorizar la evolución de la gestación. En lugar de continuar el control de gestación por vía normal, usted será vista una vez al mes por un obstetra del servicio e investigador del estudio, aunque no se le realizará ninguna prueba específica extra salvo un cultivo vaginal en la primera visita antes del inicio del tratamiento. Este cultivo no forma parte de la rutina habitual en este momento del embarazo y se trata de una prueba inocua con el objetivo de determinar gérmenes que pudieran aumentar el riesgo de parto prematuro; en caso de resultado positivo se administrarán fármacos para tratar la infección. Su médico le explicará con detalle los posibles medicamentos.

En todas las visitas se harán preguntas sobre seguimiento, aparición de síntomas de amenaza de parto, tolerancia al tratamiento, hábitos de vida.... Se realizarán las exploraciones rutinarias de control de gestación: toma de TA, peso, una cervicometría mediante ecografía vaginal, y la ecografía fetal correspondiente al momento de la gestación en curso; además se evaluarán los efectos adversos derivados del tratamiento en caso de que existan.

En el caso en el que apareciera alguna circunstancia fuera de lo normal (como Diabetes, Preclampsia...) su control de gestación se realizará en la consulta correspondiente (Alto Riesgo...), haciendo coincidir su cita en dicha consulta con la visita de uno de los investigadores del estudio. Si usted sufre una amenaza de parto prematuro (que empiece con contracciones regulares antes de la semana 34) o precise ingresar por cualquier condición asociada a su embarazo, se procederá a seguir los protocolos habituales del centro para estos casos sin interrumpir los controles del estudio.

La duración del tratamiento es de un máximo de 17 semanas, comprendiendo desde la semana 20+1 y 23+6 de gestación (instauración del mismo) hasta la semana 37 (en la cual se retirará el tratamiento), o hasta el momento del parto si éste se desarrollase antes de tiempo. A las 4-6 semanas post-parto un miembro del equipo investigador revisará los datos de su historia clínica y/o se pondrá en contacto telefónico con Ud. para informarse sobre su estado y el del recién nacido.

Las responsabilidades que usted acepta al participar en el estudio son las siguientes:

- 1) Aceptar la aleatorización (es decir, aceptar la rama de tratamiento que le haya sido asignada mediante el azar).
- 2) Acudir a todas las citas de control (una vez al mes a no ser que aparezcan problemas con su embarazo que requieran más visitas).

Versión: 5ª Fecha 03 de junio 2013

2

Código del Estudio: PESAPRO

- 3) En el caso de que haya sido asignada a la rama de progesterona, deberá colocarse cada noche un óvulo intravaginal e informar al investigador en caso de no haberlo realizado.
- 4) Informar al investigador de todos los efectos adversos, síntomas, molestias, visitas a urgencias, etc... que ocurran durante la evolución de su gestación.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

En el presente estudio se comparan dos tratamientos progesterona y pesario, ambos tratamientos por estudios previos recientes, parecen útiles para prevenir el parto prematuro, pero no han sido comparados y su eficacia no está probada aún con un grado de evidencia científica suficiente, por tanto es posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. Los datos que se obtengan del estudio podrán servir para conocer si estos tratamientos son útiles y servirán a otras mujeres que como Ud. presenten un cuello corto en el embarazo.

La Progesterona natural micronizada es un fármaco comercializado y de uso habitual en la práctica ginecológica y obstétrica, cuya administración durante la gestación no se asocia a efectos adversos, salvo un ligero aumento del flujo tras la administración vaginal.

El pesario cervical es un producto sanitario conocido desde la década de los 60, aunque su uso en mujeres con cuello corto para evitar el parto prematuro, ha estado limitado a ensayos clínicos. No se ha descrito ningún riesgo para el feto ni efectos adversos para la madre, salvo un ligero aumento del flujo vaginal (igual que la Progesterona) y en ocasiones, leves molestias en el momento de la colocación (parecido a una exploración ginecológica habitual con espéculo). El pesario una vez colocado no debería sentirse, pero si nota molestias puede ser por pequeños desplazamientos del mismo que serán corregidos en la consulta.

Ni la colocación del pesario ni la administración de progesterona, impedirán mantener relaciones sexuales habituales.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Otro tratamiento alternativo para las pacientes con cérvix corto es el Cerclaje, que consiste en colocar una sutura en el cuello uterino para evitar que se dilate. Sin embargo, este tratamiento no ha resultado ser totalmente efectivo para este grupo de pacientes, dado que se trata de una técnica invasiva que puede presentar complicaciones como la ruptura de bolsa o la infección del líquido amniótico y supone un riesgo anestésico, ya que se realiza en quirófano bajo anestesia general. El obstetra investigador del estudio le proporcionará toda la información que usted quiera sobre esta otra posibilidad terapéutica.

SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará, la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de

Código del Estudio: PESAPRO

desarrollo de la mencionada ley. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio ha recibido financiación con fondos públicos. El promotor del estudio, una investigadora del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, es la responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los tratamientos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los tratamientos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

En el caso que usted decidiese no participar, los ginecólogos de su hospital le ofrecerán la mejor alternativa de tratamiento que ellos consideren según sus circunstancias.

Código del Estudio: PESAPRO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Prevención de parto prematuro en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas

CÓDIGO DEL PROMOTOR: PESAPRO

PROMOTOR: Dra. Martínez Payo

INVESTIGADORA PRINCIPAL: DRA. CRUZ MELGUIZO

INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL CENTRO: _____

CENTRO: _____

Yo (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

Version: 5ª Fecha 03 de junio 2013

5

Anexo 3: I Reunión de Investigadores estudio PESAPRO.

nº EUDRACT: 2012-000241-13 (ESTUDIO PESAPRO)



REUNIÓN DE INVESTIGADORES ESTUDIO PESAPRO

Prevención de parto pretérmino en mujeres de riesgo identificadas por ecografía:
evaluación de dos estrategias terapéuticas

Fecha: Jueves 25 de Abril 2013
 Horario: 13:00-17:30
 Lugar: Sede SEGO
 Pº de la Habana, 190, 28036 - Madrid

AGENDA

HORARIO	TEMA	RESPONSABLE
13:00-13:15	Bienvenida	Dr. Iglesias Goy (Jefe Servicio Obstetricia y Ginecología - HUPHM)
13:15-13:30	Introducción	Dra. Cristina Martínez Payo
13:30-14:00	Presentación del protocolo	Dra. Sara Cruz Melguizo
14:00-14:30	Normas de Buena Práctica Clínica	Dra. Cabrera García
14:30-14:45	Discusión	Todos
14:45-15:45	BREAK COMIDA	
15:45-16:10	Presentación e-CRD	Carlos Lorenzo
16:10-16:40	Farmacovigilancia	Dra. Cabrera García
16:40-17:00	Puesta en marcha del ensayo: cuestiones prácticas y calendario	Dra. Cruz Melguizo Dra. Cabrera García
17:00-17:30	Discusión final	Todos

Anexo 4: Cuaderno de Recogida de Datos.

VISITA 0 inicio de tratamiento (V0)	
FECHA: _____	FECHA FIRMA CONSENTIMIENTO INFORMADO: _____
HISTORIA CLÍNICA MATERNA Edad: _____ Raza: <input type="checkbox"/> Blanca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Árabe <input type="checkbox"/> Latino <input type="checkbox"/> Otras Peso al inicio gestación: _____ kg Altura: _____ cm IMC: _____ <input type="checkbox"/> Cardíacas <input type="checkbox"/> Respiratorias <input type="checkbox"/> Metabólicas <input type="checkbox"/> Neurológicas <input type="checkbox"/> Abdominales <input type="checkbox"/> Otras Cirugías Previas <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Ginecológicas. Describir: _____ <input type="checkbox"/> Otras Medicación habitual <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI Actividad Laboral: _____ Tabaco <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> mOgola <input type="checkbox"/> Otros hábitos tóxicos <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
	SI NO
Paciente mayor de 18 años	
Cervix acortado (<de 25mm) en ecografía de rutina de las 19-22 semanas	
Gestaciones Únicas	
Edad gestacional entre 20+1 y 23+6 semanas	
Aceptación del consentimiento informado escrito	
Para la inclusión de este paciente todas estas respuestas deben ser AFIRMATIVAS	

Plantilla de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

2

Prevención de parto pretérmino en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas

PROMOTOR: Dra. Martínez Payo.
INVESTIGADORES PRINCIPALES:
CÓDIGO PROTOCOLO: PESAPRO Nº EUDRA CT: 2012-000241-13

INFORMACION CONFIDENCIAL

CÓDIGO DE PACIENTE: _____

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN		SI	NO
Malformaciones fetales mayores			
Malformaciones uterinas mayores			
Presencia de ceratosis cervical in situ			
Antecedente de contorción cervical			
Antecedente de 3 o más partos prematuros (<34sem) previos			
Presencia de placenta previa en gestación actual			
Presencia de sangrado vaginal o rotura prematura de membranas (RPM) en el momento de la randomización			
Alérgicas a cualquier			
Incapacidad para dar el consentimiento informado			
Si en opinión del investigador existen hallazgos en la exploración física, anomalías en los resultados de los análisis clínicos u otros factores médicos, sociales o psicosociales que pudieran influir negativamente			
Tratamiento activo con Progesterona en el momento de la randomización			

Para la inclusión de este paciente todas estas respuestas deben ser NEGATIVAS

FUR y FUR ECO	
FUR: <input type="text"/>	FUR ECO: <input type="text"/>

EDAD GESTACIONAL	
EG Semanas: <input type="text"/>	EG Días: <input type="text"/>

Plantilla de recogida de datos para el ensayo PREGNAPRO v061 del 11/03/2015

3

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	
Número Gestaciones previas	<input type="text"/> N° total

PARA CADA GESTACIÓN COMPLETADA (Gestación 1)

Aborto < 16 semanas	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
SI	<input type="checkbox"/> Espontáneo <input type="checkbox"/> IVE

Gestación a término	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
<input type="checkbox"/> Única <input type="checkbox"/> Múltiple	(si múltiple nº recién nacidos)
Tipo de parto	<input type="checkbox"/> Eutócico <input type="checkbox"/> Instrumental <input type="checkbox"/> Cesárea
Ingreso por APP	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Preeclampsia o TA límite	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Diabetes gestacional	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Dieta <input type="checkbox"/> Insulina
Otras Complicaciones	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI: _____

Gestación pretérmino	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
<input type="checkbox"/> Única <input type="checkbox"/> Múltiple	(si múltiple nº recién nacidos): _____
Tipo de parto	<input type="checkbox"/> Eutócico <input type="checkbox"/> Instrumental <input type="checkbox"/> Cesárea
Causa parto prematuro	<input type="checkbox"/> RPM <input type="checkbox"/> APP <input type="checkbox"/> Causa fetal <input type="checkbox"/> Materna
Preeclampsia o TA límite	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Tto: _____
Diabetes gestacional	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Dieta <input type="checkbox"/> Insulina
Otras Complicaciones	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI: _____
Peso recién nacido/nacidos	_____ gramos

Plantilla de recogida de datos para el ensayo PREGNAPRO v061 del 11/03/2015

4

VISITA 1 en tratamiento (V1)

FECHA: ____/____/____ EG: ____ sem + ____ días

EXPLORACIÓN FÍSICA	
TA ____/____/____ mmHg	Peso ____ Kg
Leucorrea: <input type="checkbox"/> Inespecífica <input type="checkbox"/> Sospechosa	
Tacto vaginal:	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación: ____ • Borramiento: ____ • Consistencia: ____ • Posición: ____ • Altura: ____
Eco Abdominal:	Puntuación Bishop: ____ <ul style="list-style-type: none"> • Posición fetal: <input type="checkbox"/> Cef <input type="checkbox"/> Pod <input type="checkbox"/> Trans • Latido Cardíaco: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo • Lq. amniótico: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal ILA ____ • Placenta: <input type="checkbox"/> Ant <input type="checkbox"/> Post <input type="checkbox"/> Canto <input type="checkbox"/> Fondo <input type="checkbox"/>
Eco vaginal:	____ mm <ul style="list-style-type: none"> • Cervicometría <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI • Sludge <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente • ZTG <input type="checkbox"/>
CUMPLIMIENTO (solo para la rama de progesterona)	
Nº comprimidos devueltos	____
Nº comp entregados hoy	____
SINTOMAS (para todas las ramas)	
Dolor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
Molestias Vaginales	Sensación Cuerpo Extraño: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Picor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Aumento flujo vaginal	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Molestias en RRSS	<input type="checkbox"/> No rns <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Contracciones	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Visitas a urgencias	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

Fuente de recogida de datos para el ensayo FESAPRO v06.1 del 11/03/2015

6

EXPLORACIÓN FÍSICA	
TA ____/____/____ mmHg	Peso ____ Kg
Leucorrea: <input type="checkbox"/> Inespecífica <input type="checkbox"/> Sospechosa	
Tacto vaginal:	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación: ____ • Borramiento: ____ • Consistencia: ____ • Posición: ____ • Altura: ____
Eco Abdominal:	Puntuación Bishop: ____ <ul style="list-style-type: none"> • Posición fetal: <input type="checkbox"/> Cef <input type="checkbox"/> Pod <input type="checkbox"/> Trans • Latido Cardíaco: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo • Lq. amniótico: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal ILA ____ • Placenta: <input type="checkbox"/> Ant <input type="checkbox"/> Post <input type="checkbox"/> Canto <input type="checkbox"/> Fondo <input type="checkbox"/>
Eco vaginal:	____ mm <ul style="list-style-type: none"> • Cervicometría <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI • Sludge <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente • ZTG <input type="checkbox"/>
RANDOMIZACIÓN	
Randomización	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Recogida de cultivos vaginales	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Instauración del tratamiento	<input type="checkbox"/> PROGESTERONA <input type="checkbox"/> PESARIO
• Dificultad colocación pesario	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
• Dolor	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
• Escala de dolor	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
• PGE ₂ inyectables entregados:	

Fuente de recogida de datos para el ensayo FESAPRO v06.1 del 11/03/2015

5

Necesidad de baja laboral	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Necesidad de ingreso	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
ACONTECIMIENTO ADVERSO	
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (si SI completar pagina de AA)

Ficha de recogida de datos para el ensayo FESAPRO v06.1 del 11/03/2015

7

VISITA 2 en tratamiento (V 2)	
FECHA: / /	EG: ____ sem + ____ días
EXPLORACIÓN FÍSICA	
TA: / /	Peso: / / Kg
Leucorrea	<input type="checkbox"/> Inespecífica <input type="checkbox"/> Sospechosa
Eco abdominal:	<ul style="list-style-type: none"> • Posición fetal: <input type="checkbox"/> Cef <input type="checkbox"/> Pod <input type="checkbox"/> Trans • Latido Cardíaco: <input type="checkbox"/> Positivos <input type="checkbox"/> Negativos • Lq. amniótico: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anomal: LA ____ • Placenta: <input type="checkbox"/> Ant <input type="checkbox"/> Post <input type="checkbox"/> Canto <input type="checkbox"/> Fondo <input type="checkbox"/>
Eco vaginal:	<ul style="list-style-type: none"> • Cervicometría: ____ mm • Sludge: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI • ZTG: <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
CUMPLIMIENTO (solo para la rama de progesterona)	
Nº comprimidos devueltos	____
Nº comp entregados hoy	____
SINTOMAS (para todas las ramas)	
Mostrías Vaginales	Dolor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Sensación Cuerpo Extraño: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Pícor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Aumento flujo vaginal	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Mostrías en RRSS	<input type="checkbox"/> No ms <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Contracciones	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Visitas a urgencias	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

Ficha de recogida de datos para el ensayo FESAPRO v06.1 del 11/03/2015

8

VISITA 3 en tratamiento (V 3)	
FECHA: ____/____/____	EG: ____ sem + ____ días
EXPLORACIÓN FÍSICA	
TA ____/____/____	Peso ____ Kg
Leucorrea	<input type="checkbox"/> Inespecífica <input type="checkbox"/> Sospechosa
Eco abdominal:	<ul style="list-style-type: none"> • Posición fetal: <input type="checkbox"/> Cef <input type="checkbox"/> Pod <input type="checkbox"/> Trans • Latido Cardíaco: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo • Lq. amniótico: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: ILA ____ • Placenta: <input type="checkbox"/> Ant <input type="checkbox"/> Post <input type="checkbox"/> Canto <input type="checkbox"/> Fondo <input type="checkbox"/>
Eco vaginal:	<ul style="list-style-type: none"> • Cervicometría: ____ mm • Sludge: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI • ZTG: <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
CUMPLIMIENTO (solo para la rama de progesterona)	
Nº comprimidos devueltos	____
Nº comp entregados hoy	____
SINTOMAS (para todas las ramas)	
Dolor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
Sensación Cuerpo Extraño: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
Picor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
Aumento flujo vaginal	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Molestias en RRSS	<input type="checkbox"/> No rrs <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Contracciones	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Visitas a urgencias	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

Plantilla de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11.03.2015

10

Necesidad de baja laboral	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Necesidad de ingreso	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
ACONTECIMIENTO ADVERSO	
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (si se completa página de AA)

Plantilla de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11.03.2015

9

VISITA IMPREVISTA durante el tratamiento

FECHA: | | | | | | | | | | EG: ____ sem + ____ días

EXPLORACIONES

(campo abierto de texto)

VISITA FINAL (V 4)	
FECHA: _____	_____ días
Ej: _____ sem + _____ días	
EXPLORACIÓN FÍSICA	
TA _____/_____ mmHg	Peso _____ Kg
Leucorrea	<input type="checkbox"/> inespecífica <input type="checkbox"/> Sanguinolenta
Tracto Vaginal: (tras retirada)	<ul style="list-style-type: none"> • Distensión: _____ • Borramiento: _____ • Consistencia: _____ • Posición: _____ • Altura: _____
Eco abdominal:	Puntuación Bishop: _____
	<ul style="list-style-type: none"> • Posición fetal: <input type="checkbox"/> Cef <input type="checkbox"/> Pod <input type="checkbox"/> Trans • Latido Cardíaco: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo • Líq. amniótico: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal ILA _____ • Placenta: <input type="checkbox"/> Ant <input type="checkbox"/> Post <input type="checkbox"/> Canto <input type="checkbox"/> Fondo <input type="checkbox"/>
Eco vaginal: (tras retirada)	
• Cervicometría	_____ mm
• Sludge	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
• ZTG	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
CUMPLIMIENTO (solo para la rama de progesterona)	
Nº comprimidos devueltos	_____
Nº comp entregados hoy	_____
SINTOMAS	
Dolor: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
Molestias Vaginales	Sensación cuerpo extraño: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	Píloro: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Aumento flujo vaginal	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Molestias en RRSS	<input type="checkbox"/> No más <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Contracciones	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Visitas a urgencias	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

Fórmula de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

13

Necesidad de baja laboral	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Necesidad de ingreso	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
(si SI completar página de ingreso)	
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS relacionados con el tratamiento	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
(si SI completar página de AA)	

Fórmula de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

14

VISITA POST PARTO (V5):

Control postparto telefónico y revisión historia clínica

FECHA: _____

PARTO	
Tipo de parto	<input type="checkbox"/> Eutócico <input type="checkbox"/> Instrumental <input type="checkbox"/> Cesárea: _____ <input type="checkbox"/> Forceps <input type="checkbox"/> Espectulas <input type="checkbox"/> Ventosa
Fecha	____/____/____
EG	____/____/____ Semanas ____/____/____ Días
Motivo Ingreso	<input type="checkbox"/> Parto en curso <input type="checkbox"/> RPM si sí: <input type="checkbox"/> >37sem <input type="checkbox"/> 34 – 37s <input type="checkbox"/> 32 – 34s <input type="checkbox"/> 28 – 32s <input type="checkbox"/> < 28s
Antibioterapia intraparto:	<input type="checkbox"/> Inducción: si sí <input type="checkbox"/> C. Materna <input type="checkbox"/> C. Fetal <input type="checkbox"/> Cesárea Programada: si sí <input type="checkbox"/> C. Materna <input type="checkbox"/> C. Fetal <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
¿Diagnóstico de corioamnionitis?	Motivo: <input type="checkbox"/> EGB +: <input type="checkbox"/> Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> > 12h Bolsa Rota <input type="checkbox"/> Fiebre Intraparto <input type="checkbox"/> Pretérmino sin EGB <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

RECÉN NACIDO	
Al nacimiento:	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Muerto: si sí <input type="checkbox"/> Intrauterino <input type="checkbox"/> Intrauterino
Peso	____/____/____ g
Sexo	<input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Apgar ____/____ Ph ____
Actual:	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Muerto: si sí ____ días ____ causa

Ficha de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

15

Morbilidad Neonatal	
Necesidad Ingreso:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Necesidad Ingreso UCI Neonatal	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Necesidad ventilación mecánica	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Hemorragia Intraventricular	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Sd. Distress Respiratorio	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Enterocolitis Necrotizante	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Retinopatía Prematuridad	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Ficha de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

16

VISITA INGRESO

FECHA: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fecha Ingreso: EG: ____ sem + ____ días	Fecha alta: EG: ____ sem + ____ días	N° días: ____
Motivo Ingreso <input type="checkbox"/> Irritabilidad uterina <input type="checkbox"/> APP <input type="checkbox"/> Pilonitis <input type="checkbox"/> RPM <input type="checkbox"/> < 28s <input type="checkbox"/> > 28s <input type="checkbox"/> Otras: _____		
Necesidad de tocolisis: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI: si SI: _____ <input type="checkbox"/> Nifedipino		
Cultivos Vaginales: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI: si SI: _____ <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo: Germen _____		

Ficha de recogida de datos para el ensayo PESA-PRO v06.1 del 11/03/2015

17

DATOS SEGUIMIENTO GESTACIONAL

GESTACIÓN ACTUAL	
Control gestacional hasta ECO 20	<input type="checkbox"/> Completo <input type="checkbox"/> Incompleto <input type="checkbox"/> Solo eco20 <input type="checkbox"/> HBs <input type="checkbox"/> AChBs <input type="checkbox"/> AChBc <input type="checkbox"/> VHC <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Sifilis Toxoplasma: <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG Rubéola: <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG
Amenaza de aborto	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
ECO 12	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> NO: hallazgos _____
Screening 1er trimestre: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	TZ1: <input type="checkbox"/> <250 <input type="checkbox"/> 250-1000 <input type="checkbox"/> > 1000 T18: <input type="checkbox"/> <250 <input type="checkbox"/> 250-1000 <input type="checkbox"/> > 1000
ECO 20 Morfológica	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> NO: hallazgos _____
ECO vaginal en ECO 2º TRIMESTRE:	
• Cervicometría:	_____ mm
Hb 2º Trimestre	_____ g/dl
Hb 3er Trimestre	_____ g/dl
Urocultivo 2º Trimestre	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado
Urocultivo 3er Trimestre	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> No realizado
ITU con necesidad de Antibiótico (desde instauración del tratamiento hasta su retirada)	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI: si. <input type="checkbox"/> Número

Ficha de recogida de datos para el ensayo PESA-PRO v06.1 del 11/03/2015

18

Cultivos de Vaginitis Basal	<input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
	Si anormal: <input type="checkbox"/> Ureaplasma <input type="checkbox"/> Micoplasma <input type="checkbox"/> Clamidia <input type="checkbox"/> Gonorrea <input type="checkbox"/> Trichomonas <input type="checkbox"/> Gardnerella <input type="checkbox"/> Candida Necesidad tratamiento: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Vulvovaginitis Sintomáticas con necesidad TTO (desde instauración del tratamiento hasta su retirada)	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI; si... <input type="checkbox"/> Número
Diabetes Gestacional	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI; si... <input type="checkbox"/> Dieta <input type="checkbox"/> Insulina
Preeclampsia	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI... Tto farmacológico <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Necesidad de maduración fetal	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI; si... Semanas: ____ + ____ Repetición dosis: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Streptococo Agalactiae B	<input type="checkbox"/> Positivo orina <input type="checkbox"/> CVR no realizado <input type="checkbox"/> CVR negativo <input type="checkbox"/> CVR Positivo EGB

REACCIONES ADVERSAS				
Por favor, especifique una por línea.				
• Reacción adversa 1:				
Fecha INICIO	Fecha FIN			
___/___/___	___/___/___			
Intensidad	Relación	Tipo Reacción	Resultado	Grave*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Reacción adversa 2:				
Fecha INICIO	Fecha FIN			
___/___/___	___/___/___			
Intensidad	Relación	Tipo Reacción	Resultado	Grave*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Reacción adversa 3:				
Fecha INICIO	Fecha FIN			
___/___/___	___/___/___			
Intensidad	Relación	Tipo Reacción	Resultado	Grave*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Código para Intensidad: 1= leve; 2= moderada; 3= severa; 4=.

Código para Relación: 1= no (sin relación segura con el fármaco); 2= sí; 3= desconocida.

Código para Tipo de Reacción: 1= Poco probable; 2= Probable; 3= Posible; 4= Seguro.

Código para Resultado: 1= resuelta sin secuelas; 2= resuelta con secuelas; 3= no resuelta; 4=.

Código para Grave: 1= sí (debe ser informado según se especifica en página anterior); 2= no.

VISITA RETIRADA PREMARTURA	
FECHA: ____/____/____	
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Semana de la Gestación a la retirada: ____ sem + ____ días	
Finalización Prematura	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Motivo de no finalizar	<input type="checkbox"/> Deseo de la paciente <input type="checkbox"/> No cumplimiento y sacado del ensayo por Investigador <input type="checkbox"/> Efectos Adversos asociados al tratamiento <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Rechazada pero no iniciaba/abandona tratamiento por razones clínicas

Fuente de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

21

CIERRE DEL PACIENTE	
NÚMERO DE PACIENTE	____/____/____
Fecha de Finalización del Estudio:	____/____/____
Indicar si se ha completado el estudio	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
En caso de SI haber completado el estudio,	<input type="checkbox"/> Alcanzó la visita final <input type="checkbox"/> Parto antes de visita final

Fuente de recogida de datos para el ensayo PESAPRO v06.1 del 11/03/2015

22

Anexo 5: Concesión de la Financiación Independiente

 GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD REGISTRO INTERNO N.º DE FARMACIA SALUD N.º de Registro: 88 Fecha: 20/01/2012 11:58:23	SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA BÁSICA DE SUMINISTROS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD FARMACIA
--	--

FECHA: 19 de enero de 2012

ASUNTO: Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente

REMITENTE:

JEFE DE AREA DE LA UNIDAD DE SUBVENCIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

DIRECCION GENERAL DE CARTERA BASICA DEL SNS Y FARMACIA

DESTINATARIO: Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda C/ Joaquín Rodrigo, 2 (edificio Laboratorio), planta 020222 Madrid

TÍTULO: EC11-086 "Prevención de parto pre-término en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas (Estudio PESAPRO)"

Como continuación de la resolución del Ministerio de Sanidad y Política Social por la que se ha aprobado la relación definitiva de resultados de la convocatoria 2011 de acuerdo con lo establecido por la Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente le comunicamos lo siguiente:

- El plazo de ejecución de las ayudas es de un año de duración y comprenderá desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2012.
- Las partidas presupuestarias concedidas para este proyecto son las siguientes:

Gastos de personal	29.000,00 €
Gastos de equipamiento	0,00 €
Gastos de material inventariable	1.000,00 €
Gastos de material fungible	0,00 €
Subcontratación (CRO)	0,00 €
Seguro	9.000,00 €



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SISTEMA
NACIONAL DE SALUD FARMACIA

Adquisición/fabricación MI	10.886,00 €
Gastos autorizaciones administrativas	1.109,00 €
Gastos de publicación/difusión	1.000,00 €
Otros gastos	1.000,00 €
Viajes y dietas	2.200,00 €
Subcontrataciones derivadas	13.343,00 €
Gastos generales	0,00 €
Costeos indirectos	1.370,00 €
Total concedido	69.908,00 €

- La documentación justificativa final del proyecto se llevará a cabo a través de la presentación de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor, que los beneficiarios deberán remitir en un plazo no superior a **SEIS** meses desde la finalización del plazo de ejecución. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Unidad de Subvenciones para la Investigación de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, Paseo del Prado 18 20 28014 Madrid. El incumplimiento de las obligaciones de la subvención dará lugar a su revocación y al reintegro del importe percibido más los correspondientes intereses de demora.

LA JEFE DE AREA DE LA
UNIDAD DE SUBVENCIONES
PARA LA INVESTIGACIÓN



Fdo. Natividad Calvente Castañe

Anexo 6: Concesión de la financiación beca FIS.

Instituto de Salud Carlos III

Usuario:
 Contraseña:

 cerrar sesión

1836
 Centro
 Otro Org

Es seguro | <https://seguimientoayudas.isciii.es/GestionProyectos/MantenimientoProyecto.aspx>

Justificantes Proyectos Solicitudes Otros

MANTENIMIENTO DE PROYECTOS [Volver](#)

Ficha del Proyecto: PI12/02240

Datos Generales Memoria Equipo Investigación Personal con Cargo Documentos Plazos Resumen Económico Gestión de Auditados

[Añadir](#)


Resultado de la Búsqueda

Mostrando 42 registros

DNI	Nombre	Tipo	Titulación	Fecha Alta	Fecha Baja
12395800L	ALICIA BEHAVENTE BERZOSA	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
12777840V	MIRELLA GUZMAN CEBRIAN	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
13099530H	CRISTINA MARTINEZ RAYO	Investigador Principal	DR. MEDICINA	01/01/2013	20/02/2015
14306705S	SARA CRUZ MELGUIZO	Colaborador	LDO. MEDICINA	20/03/2013	19/02/2015
14306705S	SARA CRUZ MELGUIZO	Investigador Principal	LDO. MEDICINA	20/02/2015	
17452795G	CARLOS BONROSTRO TORRALBA	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
18424675L	LUIS MANUEL SAN FRUTOS LLORENTE	Colaborador	DR. MEDICINA	01/01/2013	
31261632D	ROSA BERMEJO DE LAS HERAS	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
31326000A	MARIA DE LOS ANGELES ANAYA BAZ	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
32839617X	MONICA NOVELLE GARCIA	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
33501101Z	MARIA TEULON GONZALEZ	Colaborador	TITULACION DESCONOCIDA	18/06/2015	
42286568X	DIEGO FERNANDO MEZA	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
43540357T	GEMMA ESCRIBANO MONTESDEOCA	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
44591536X	DANIEL ABEHSERA DAVO	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	
44624179Q	ANA ALBERRO TRANCHE	Colaborador	LDO. MEDICINA	18/06/2015	


1 2 3

Anexo 7: Aprobación CEIC.



Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda

SaludMadrid



Comunidad de Madrid

#423 DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a. Cristina Avendaño Solá, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor: **Dra. Martínez Payo**, para que se realice el ensayo clínico, con el código de protocolo del promotor: **PESAPRO**; n^o EUDRACT: **2012-000241-13**, versión de 01/03/12, titulado: **"PREVENCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO EN MUJERES DE RIESGO IDENTIFICADAS POR ECOGRAFÍA: EVALUACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS"**, y considera que:

Tras la valoración de las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y sin perjuicio de que puedan adoptarse nuevas versiones locales de las hojas de información al paciente en el centro, y que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la HIP/CI para el estudio general versión 2 de 15/03/12, y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

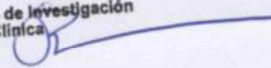
La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este CEIC como comité de referencia, acepta que dicho ensayo sea realizado en el siguiente centro por el investigador principal que se relaciona a continuación:

- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda: Dra. Martínez Payo y Dra. Cruz Melguizo

Lo que firmo en Majadahonda, a 26 de marzo de 2012



Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda


SaludMadrid

Comunidad de Madrid


Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo. Dra. Avendaño Solá


ÁREA VI
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel.: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35



Red
H s H
Madrid
Hospitales sin Humo



Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda
SaludMadrid



Comunidad de Madrid

CÓDIGO: PESAPRO NÚMERO EUDRACT: 2012-000241-13
TÍTULO: PREVENCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO EN MUJERES DE RIESGO IDENTIFICADAS POR ECOGRAFÍA: EVALUACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.
PROMOTOR: Dra. Martínez Payo.
PROTOCOLO: versión de 01/03/12
HIP/CI PARA EL ESTUDIO GENERAL: versión 2 de 15/03/12

D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAHADAHONDA,

HACE CONSTAR QUE:


1º En la reunión celebrada el día 26 de marzo de 2012 (acta nº 275), se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 – para que la decisión del citado CEIC sea válida.
3º El CEIC del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
4º La composición del CEIC del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda que evaluó el ensayo, fue la siguiente:

VICEPRESIDENTA:
Dra. Fernández Lobato (Subdirectora Médica)
SECRETARIA:
Dra. Avendaño Solá (Farmacología Clínica)
VOCALES:
Dr. Brito Sanfiel (Endocrinología)
Dr. García Marco (Hematología)
Dr. García Merino (Neurología) (C. Investigación)
Dr. Pons Renedo (Gastroenterología)
Dr. Sánchez Ruiz (Oncología Médica)
Dra. Torralba Arranz (Farmacia Hospitalaria)
D^a. M. Encina (Farmacéutica-FIBHUPHM) (Miembro ajeno al centro)
D^a I. Salcedo (Enfermera)
D^a. R. Layunta (Enfermera)
D^a. S. Mirón (Trabajadora Social) (Miembro ajeno al centro)


En el caso de que algún miembro participe en el ensayo se ausentará durante la evaluación.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Majadahonda, a 26 de marzo de 2012



Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
SaludMadrid




Comunidad de Madrid

Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo. Dra. Avendaño Solá

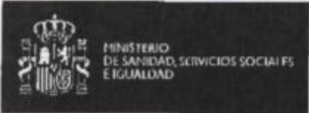
ÁREA VI
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel.: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35




Red
H s H
Hospitales sin Humo

Anexo 8: Aprobación AEMPS.

17. Abr. 2012 10:19 AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS N°4119 P. 1

 MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

 **am** agencia española de medicamentos y productos sanitarios

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

Servicio de Farmacología Clínica
Lourdes Cabrera
Manuel de Falla 1
28222 Majadahonda (Madrid)
España

REFERENCIA: MUH/AEC **FECHA:** 13/04/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO


Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "**Prevención de parto pretérmino en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas (versión 1 de marzo de 2012)**", N° EudraCT "**2012-000241-13**".

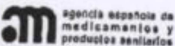
El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS -según proceda- y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

CORREO ELECTRÓNICO
aecaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 902 101 322
FAX: 91 6225076

17. Abr. 2012 10:19 AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS Nº4119 P. 2





agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/AEC **Fecha: 13/04/2012**

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2012-000241-13

DESTINATARIO: Dra. Martínez Payo
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Manuel de Falla 1
28222 Majadahonda (Madrid)
España

Vista la solicitud formulada por **Servicio de Farmacología Clínica** para la realización del ensayo clínico número EudraCT **2012-000241-13** titulado **"Prevención de parto pretérmino en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas (versión 1 de marzo de 2012)"**, código de protocolo del promotor **PESAPRO**, cuyo promotor es **Dra. Martínez Payo** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 01/02/2012 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 28/02/2012 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 01/03/2012.

A estos antecedentes de hecho les son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables,

1

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

17. Abr. 2012 10:20

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº4119 P. 3



am
agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2012-000241-13,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o Interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad
am
agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Dª. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

Anexo 9: Programa Jornada Parto Pretérmino.

DIRECTORES

Prof. T. Pérez-Medina Dra. C. Martínez-Payo
Dra. S. Cruz Melguizo Dr. Luis San Frutos

COMITE ORGANIZADOR

- Dr. Francisco López Sánchez
- Dr. Miguel Ruiz de Azúa
- Dra. Yolanda Nieto
- Dra. Fátima García Benasach
- Dr. José Manuel Merino
- Dra. Sandra Arranz
- Dra. Ana Gómez Manrique
- Dra. Virginia Engels

HOSPITALES PARTICIPANTES

- Hospital Universitario Puerta Hierro Majadahonda
- Hospital Universitario La Paz
- Hospital Quirón Málaga
- Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza
- Hospital Universitario Fundación Alcorcón
- Hospital Universitari Clinic Barcelona
- Hospital Universitario de Fuenlabrada

PATROCINADORES:

EFFIK
Laboratorios EFFIK, S.A.

QIAGEN

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN SOBRE LA PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

27 OCTUBRE 2014
H.U. PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Acreditado con 11 créditos Programa de Doctorado

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

INSCRIPCIÓN GRATUITA
Reserva imprescindible con Ana Velasco en:
-Teléfono: 911917867 -email: avelascoi@salud.madrid.org

27 OCTUBRE 2014 - MAÑANA	SALÓN DE ACTOS
MODERADOR: PROFESOR ENRIQUE IGLESIAS	
9:30	Recogida de documentación.
9:50	Bienvenida al curso: <i>Prof. Enrique Iglesias Goy.</i>
10:00	Epidemiología, etiología y fisiopatología del parto pretérmino: <i>Prof. José Luis Bartha (Hospital Universitario La Paz).</i>
10:25	Valoración ecográfica del cérvix como predictor de parto pretérmino: <i>Dra. Martínez Payo (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda).</i>
10:50	Otros predictores del parto pretérmino: <i>Dr. Daniel Abenhsera (Hospital Quirón Málaga).</i>
11:15	Progesterona y parto pretérmino: modos terapéuticos y evidencia científica: <i>Dr. José Manuel Campillos (Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza).</i>
11:40	DESCANSO – CAFÉ
12:20	Pesario cervical y parto pretérmino: evidencia científica y control de paciente portadora: <i>Dra. Begoña Adiego (H. U. Fundación Alcorcón).</i>
12:45	Otros tratamientos preventivos del parto pretérmino: <i>Dra. Montse Palacio (Hospital Clinic Barcelona).</i>
13:10	Prevención del parto pretérmino en gestaciones gemelares. Evidencia científica y líneas de investigación actuales. <i>Dra. María Teulón (Hospital de Fuenlabrada).</i>
13:35	Estudio PESAPRO: situación actual: <i>Dra. Cruz Melguizo (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda).</i>
14:00	DISCUSIÓN – MESA REDONDA

27 OCTUBRE 2014 - TARDE	AULA RESPIRA
MODERADOR: PROFESOR TIRSO PEREZ MEDINA	
16:00	Reunión Investigadores estudio PESAPRO
16:10	Bienvenida: <i>Dr. Tirso Pérez Medina.</i>
16:20	BPCs: normas de Buena Práctica Clínica: <i>Dra. Cristina Avendaño, Farmacología Clínica (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda).</i>
16:40	Aspectos prácticos: documentación, importancia del Consentimiento Informado, guía de visitas de la paciente, contaje y registro de la medicación: <i>Dra. Cruz Melguizo (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda).</i>
17:05	Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico: revisión y manejo: <i>Dra. Ana Velasco (Responsable de la Gestión de Ensayos Clínicos en la Plataforma de Apoyo a la Investigación- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda).</i>
17:30	Acontecimientos adversos: <i>identificación, registro y notificación. Dr. Javier Cámara (Gestor de Proyectos en la Plataforma de Apoyo a la Investigación- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda).</i>
17:55	DISCUSIÓN – MESA REDONDA
18:00	DESPEDIDA Y CIERRE



Anexo 10: Informe de Seguridad.

Asunto: Reunión de DSMB del estudio "Prevención de parto prematura en mujeres de riesgo identificadas por ecografía: evaluación de dos estrategias terapéuticas".

Protocolo: Version 04 de marzo 2015. EudraCT: 2012-000241-13"

Fecha: 26 de Junio 2015, 12:00 horas. Hotel Meliá Castilla de Madrid

Asistentes:

- José Ríos, Plataforma de Bioestadística y Gestión de datos, IDIBAPS- Hospital Clínic de Barcelona
- Tirso Pérez, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
- Caridad Pontes, Unitat de Farmacologia Clínica, Hospital de Sabadell - Fundació Parc Taulí
- Ana Velasco, Gestión de Proyectos - SCReN, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (sin voto)

Resumen de la reunión**1 - Constitución del Comité de Revisión de Seguridad del Estudio y revisión de los objetivos de la reunión**

Se constituye el comité de revisión de seguridad (DSMB por sus siglas en inglés). El Dr Pérez indica que el estudio se está realizando en su servicio, pero que él no forma parte del equipo investigador ni participa en los procedimientos de recogida de datos. Se confirma su idoneidad para participar en la reunión. Se nombra a la Dra Caridad Pontes presidenta del comité.

La Dra Pontes resume el objetivo de la reunión y de la revisión de los datos del estudio, que debe centrarse en los aspectos de seguridad del estudio. En concreto el objetivo de la reunión consisten en valorar si, en base a los datos de seguridad disponibles, existe una variación en el riesgo de la asignación aleatoria de nuevas pacientes a alguno de los dos brazos del estudio que requiera medidas de gestión del riesgo. Se aclara que el objetivo de la reunión no incluye la evaluación intermedia de eficacia ni un análisis de futilidad.

Se recuerda a todos los presentes la necesidad de mantener la reserva acerca de las discusiones del comité para evitar influir en el equipo investigador, especialmente por tratarse de un estudio abierto.

Por último, se indica que la conclusión de la reunión debe ser una recomendación al promotor sobre la evaluación del beneficio riesgo de la continuidad del estudio.

2 - Resumen de los objetivos del proyecto, y de la evaluación beneficio/riesgo inicial del estudio.

La Dra Pontes resume el objetivo principal del estudio PESAPRO, que consiste en comparar la eficacia de dos intervenciones (colocación de un pesario o administración de progesterona intravaginal) que se emplean de modo indistinto en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro. El estudio incluye

mujeres con diagnóstico de cuello corto, cuyo riesgo de parto antes de las 34 semanas es elevado, y se excluyen mujeres con factores adicionales de riesgo y complicaciones obstétricas o fetales. La evaluación inicial del beneficio riesgo inicial del estudio concluyó que la asignación aleatoria de las mujeres a cualquiera de los dos brazos era éticamente aceptable en cuanto existía una duda genuina sobre cual de las dos estrategias es mejor.

3 - Revisión del estatus de reclutamiento, desviaciones al protocolo, e información de seguridad observada hasta la fecha.

La Dra Pontes invita a la Dra Velasco a resumir los aspectos relacionados con la ejecución del estudio hasta la fecha (reclutamiento, desviaciones, y aspectos de seguridad). A fecha de hoy se ha reclutado aproximadamente el 70% de la muestra prevista de 254 pacientes, y se resumen las desviaciones y los acontecimientos adversos graves identificados.

Se revisan asimismo en detalle los listados enviados por parte del centro de gestión de datos, referidos a 128 pacientes que han completado su seguimiento y cuyos información se encuentra completa a fecha de 25 de Junio 2015 en el cuaderno de recogida de datos.

4 - Discusión sobre la vigencia de la evaluación inicial del beneficio/riesgo del estudio considerando los datos revisados en el punto 3.

Se revisan con especial atención a los efectos adversos y los aspectos de seguridad. En base a los datos observados, no existe ningún indicio que indique un riesgo superior en la asignación a uno de los dos grupos para nuevas pacientes reclutadas, ni en complicaciones obstétricas, ni fetales o neonatales.

5 - Conclusiones y recomendaciones a comunicar al promotor.

En base a la información revisada, se acuerda comunicar al promotor la siguiente recomendación:

Continuación del protocolo en su versión actual (versión de 04 de marzo de 2015) sin enmiendas.

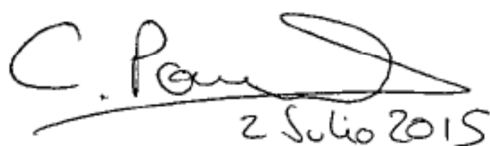
No se considera necesario hacer aclaraciones adicionales a la recomendación.

Puesto que el reclutamiento se encuentra a un 70% del previsto, no se considera necesario hacer más reuniones del DSMB.

Se indica que el acta se circulará para autorización a los miembros del DSMB previamente a su firma y envío al promotor.

Se agradece a los asistentes, organizadores e investigadores su colaboración, y se concluye la reunión.

FIRMADO



2 Julio 2015

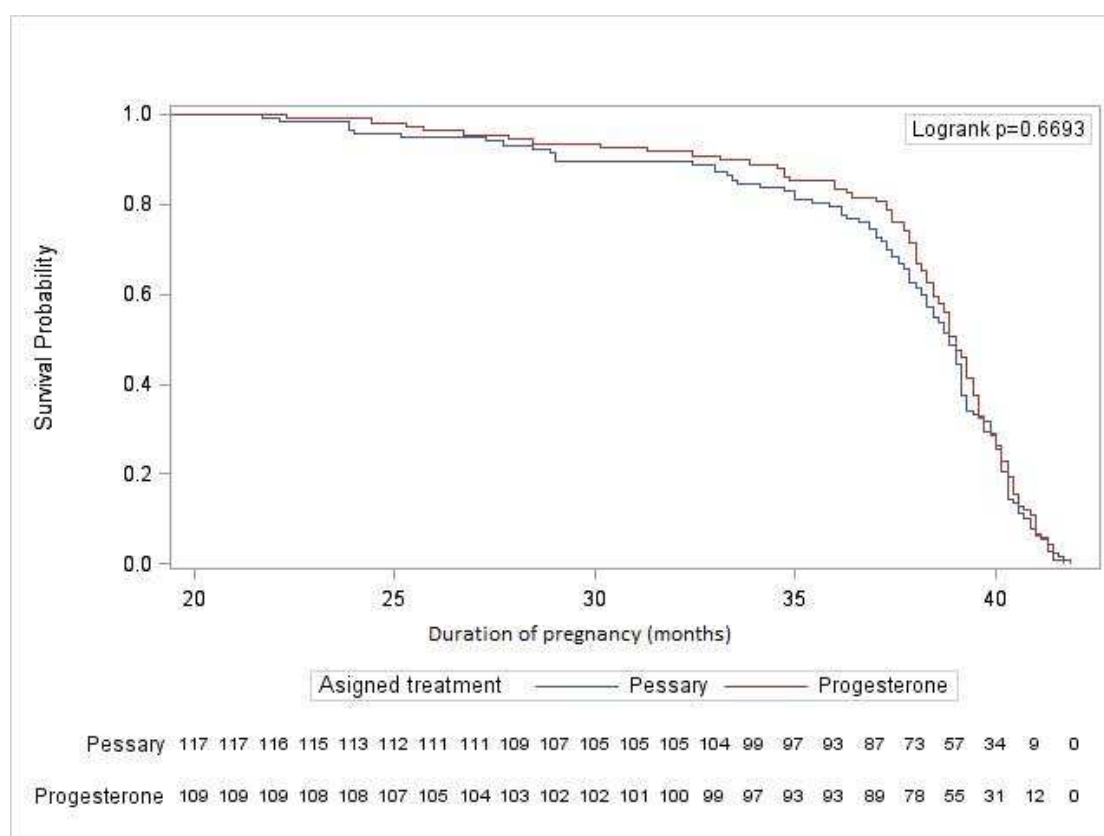
Caridad Pontes, en nombre del DSMB

Anexo 11: Análisis de variables de eficacia para población por intención de tratar.

Tabla_ITT 1: Parto Espontáneo <34 SEG por grupo de tratamiento para población ITT.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=245 (%)	p
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)		
Parto Espontáneo < 34 SEG	SÍ	23 (19,2%)	25 (20%)	48 (19,6%)	0,875
	NO	97 (80,8%)	100 (80%)	197 (80,4%)	

Figura_ITT 1: Gráfico Supervivencia para población ITT.



11. Anexos

Tabla_ITT 2: Variables secundarias de eficacia materna para población ITT.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		Total N=245 (%)	p
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)		
Parto Espontáneo < 37 SEG	SÍ	29 (24,2%)	34 (27,2%)	63 (25,7%)	0,662
	NO	91 (75,8%)	91 (72,8%)	182 (74,3%)	
Parto Espontáneo < 28 SEG	SÍ	17 (14,2%)	16 (12,8%)	33 (13,5%)	0,851
	NO	103 (85,8%)	109 (87,2%)	212 (86,5%)	
RPM < 34 SEG	SÍ	7 (5,8%)	7 (5,6%)	14 (5,7%)	0,937
	NO	113 (94,2%)	118 (94,4%)	231 (94,3%)	
RPM < 37 SEG	SÍ	11 (9,2%)	12 (9,6%)	23 (9,4%)	0,907
	NO	109 (90,8%)	113 (90,4%)	222 (90,6%)	
EG al Parto (Mediana; DE; Rango)		39 (3,84) [22,29-41,71]	38,86 (4,44) [22,71-41,86]	38,86 (4,16) [21,71-41,86]	0,292
Parto < 34 SEG	SÍ	23 (19,2%)	26 (20,6%)	49 (20%)	0,873
	NO	97 (80,8%)	99 (79,2%)	196 (80%)	
Parto < 37 SEG	SÍ	31 (25,8%)	38 (30,4%)	69 (28,2%)	0,479
	NO	89 (74,2%)	87 (69,6%)	176 (71,8%)	
Parto < 28 SEG	SÍ	17 (14,2%)	16 (12,8%)	33 (13,5%)	0,851
	NO	103 (85,8%)	109 (87,2%)	212 (86,5%)	

Tabla_ITT 3: Necesidad de Tocolisis por grupo de tratamiento para población ITT.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		Total N=245 (%)	p
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)		
Necesidad de tocolisis	SI	12 (54,5%)	7 (22,6%)	19 (35,8%)	<u><0,05</u>
	NO	10 (45,4%)	24 (77,4%)	34 (64,1%)	
Tipo de tocolisis	Atosiban	11 (91,7%)	7 (100%)	18 (94,7%)	1,00
	Ritodrine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nifedipino	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
Nº de ciclos de tocolisis (Media; DE; Rango)		0,91 (0,30) [0-1]	1,14 (0,38) [1-2]	1 (0,34) [0-2]	1,00

Tabla_ITT 4: Variables secundarias de eficacia neonatales para población ITT.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		Total N=245 (%)	p
		PROGESTERONA N=120 (%)	PESARIO N=125 (%)		
Peso al nacer (Media; DE)		2.988 (738)	2.845 (794)	2.915 (769)	0,167
Peso al nacer agrupado	<2.500 gr	32 (26,6%)	42 (33,6%)	74 (30,2%)	0,428
	<2.000 gr	20 (16,7%)	25 (20%)	45 (18,4%)	
	<1.500 gr	19 (15,8%)	21 (16,8%)	40 (16,3%)	
Mortalidad	TOTAL	3 (2,7%)	5 (4,3%)	8 (3,5%)	0,722
	Fetal	1 (0,9%)	4 (3,4%)	5 (2,2%)	0,371
	Neonatal	2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (1,4%)	0,617
Morbilidad Neonatal	TOTAL	20 (17,7%)	26 (22,2%)	46 (20%)	0,413
	Necesidad de ingreso	17 (15,6%)	24 (20,9%)	41 (18,3%)	0,386
	Necesidad de ingreso en UCI	12 (11,1%)	15 (13%)	27 (12,1%)	0,688
	Sd, Distres Respiratorio	5 (4,6%)	8 (7,1%)	13 (5,9%)	0,573
	Necesidad ventilación mecánica	8 (7,4%)	9 (8%)	17 (7,7%)	1,00
	Hemorragia interventricular	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,489
	Enterocolitis necrotizante	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,00
	Retinopatía Prematuridad	1 (0,9%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	1,00
Maduración Pulmonar Fetal	SÍ	28 (24,6%)	24 (20,2%)	52 (22,3%)	0,438
	Edad Gestacional (DE)	28,8 (3,3)	27,59 (3,4)	28,28 (3,4)	0,177
	Repetición de dosis	5 (17,9%)	7 (29,2%)	12 (23,1%)	0,508

11. Anexos

Tabla_ITT 5: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según la longitud cervical en la ecografía del segundo trimestre, para población ITT.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=120	PESARIO N=125
SÍ	Cérvix < 15mm	10	13
	Cérvix < 20mm	12	16
	Cérvix 20-25mm	11	9
NO	Cérvix < 15mm	5	4
	Cérvix < 20mm	17	14
	Cérvix 20-25mm	80	86

CATEGORÍA	PESARIO N n(%)	PGv N n(%)	ODDS RATIO [IC95%] p-valor	RIESGO RELATIVO [IC95%] p-valor	DIFERENCIA DE RIESGO [IC95%] p-valor
Cérvix <15mm	17,1 (76,5)	15,1 (66,7)	1,625*[0,344;7,670]* 0,361	1,147*[0,735;1,789]* 0,407	0,0980*[-0,214;0,410]* 0,386
Cérvix <20mm	30,2 (53,3)	29,1 (41,4)	1,619*[0,578;4,534]* 0,220	1,289*[0,746;2,228]* 0,243	0,1200*[-0,133;0,373]* 0,216
Cérvix 15-20mm	95,9 (9,5)	91,1 (12,1)	0,761*[0,300;1,933]* 0,794	0,784*[0,341;1,802]* 0,798	-0,0260*[-0,115;0,063]* 0,761

Tabla_ITT 6: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según la paridad para población ITT.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=120	PESARIO N=125
SÍ	Nulíparas	12	11
	Múltiparas	10	14
NO	Nulíparas	42	48
	Múltiparas	55	52

CATEGORÍA	PESARIO N n(%)	PGv N n(%)	ODDS RATIO [IC95%] p-valor	RIESGO RELATIVO [IC95%] p-valor	DIFERENCIA DE RIESGO [IC95%] p-valor
Nulíparas	59,1 (18,6)	54,1 (22,2)	0,802*[0,321;2,007]* 0,959	0,839*[0,404;1,741]* 0,959	-0,036*[-0,185;0,113]* 0,956
Múltiparas	66,1 (21,2)	65,1 (15,4)	1,481*[0,605;3,626]* 0,177	1,379*[0,661;2,877]* 0,188	0,058*[-0,070;0,190]* 0,144

Tabla_ITT 7: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según los antecedentes de parto prematuro previo para población ITT.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=120	PESARIO N=125
SÍ	NO PPPrevio	19	23
	SÍ PPPrevio	4	2
NO	NO PPPrevio	84	90
	SÍ PPPrevio	13	10

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
SÍ PPPrevio	12,2 (16,7)	17,4 (23,5)	0,650*[0,098;4,290]* 0,863	0,708*[0,154;3,265]* 0,868	-0,069*[-0,360;0,223]* 0,847
NO PPPrevio	113,2 (20,4)	103,2 (18,4)	1,130*[0,574;2,222]* 0,306	1,103*[0,639;1,904]* 0,318	0,019*[-0,086;0,125]* 0,272

Tabla_ITT 8: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según el estado de los cultivos basales para población ITT.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119
SÍ	Normal	10	9
	Anormal	7	9
NO	Normal	66	66
	Anormal	29	32

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Normal	75,9 (12,0)	76,1 (13,2)	0,900*[0,344;2,358]* 0,641	0,912*[0,393;2,117]* 0,649	-0,012*[-0,117;0,094]* 0,598
Anormal	41,9 (22,0)	36,7 (19,4)	1,165*[0,385;3,529]* 0,510	1,129*[0,468;2,723]* 0,520	0,025*[-0,156;0,206]* 0,481

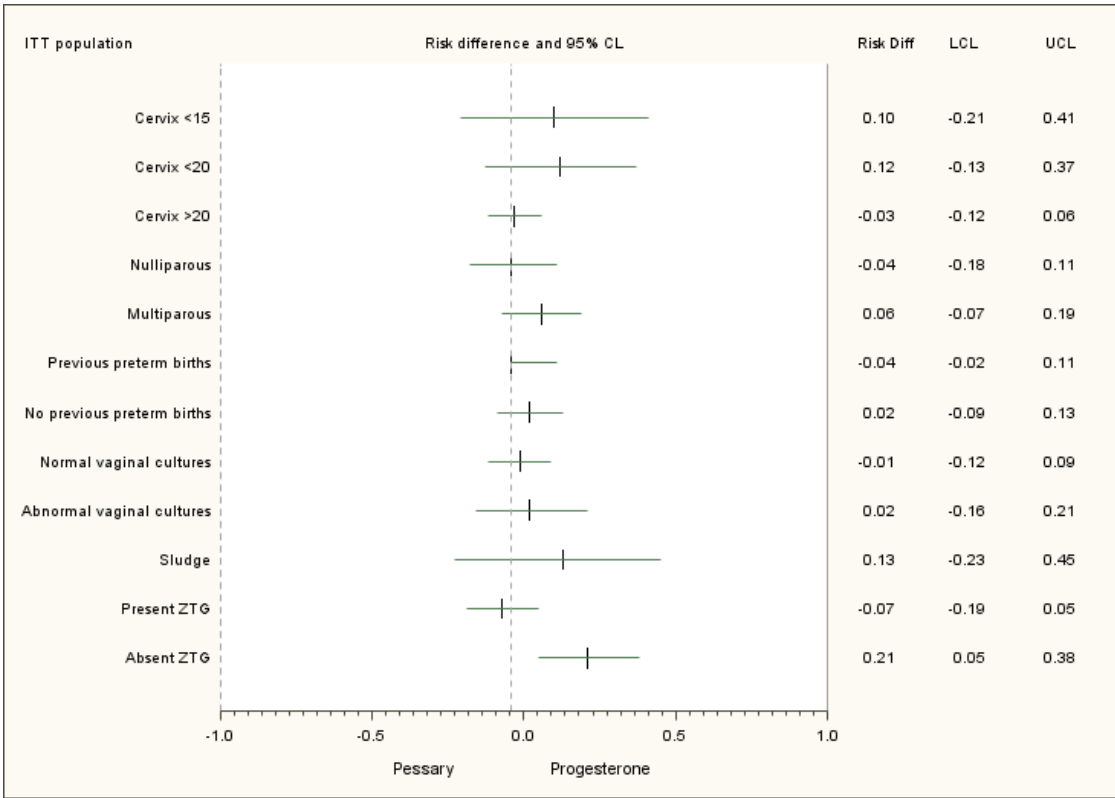
11. Anexos

Tabla_ITT 9: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según los marcadores ecográficos para población ITT.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=115	PESARIO N=119
SÍ	Sludge	5	6
	Ztg Presente	16	11
	Ztg Ausente	4	13
NO	Sludge	10	7
	Ztg Presente	58	65
	Ztg Ausente	38	29

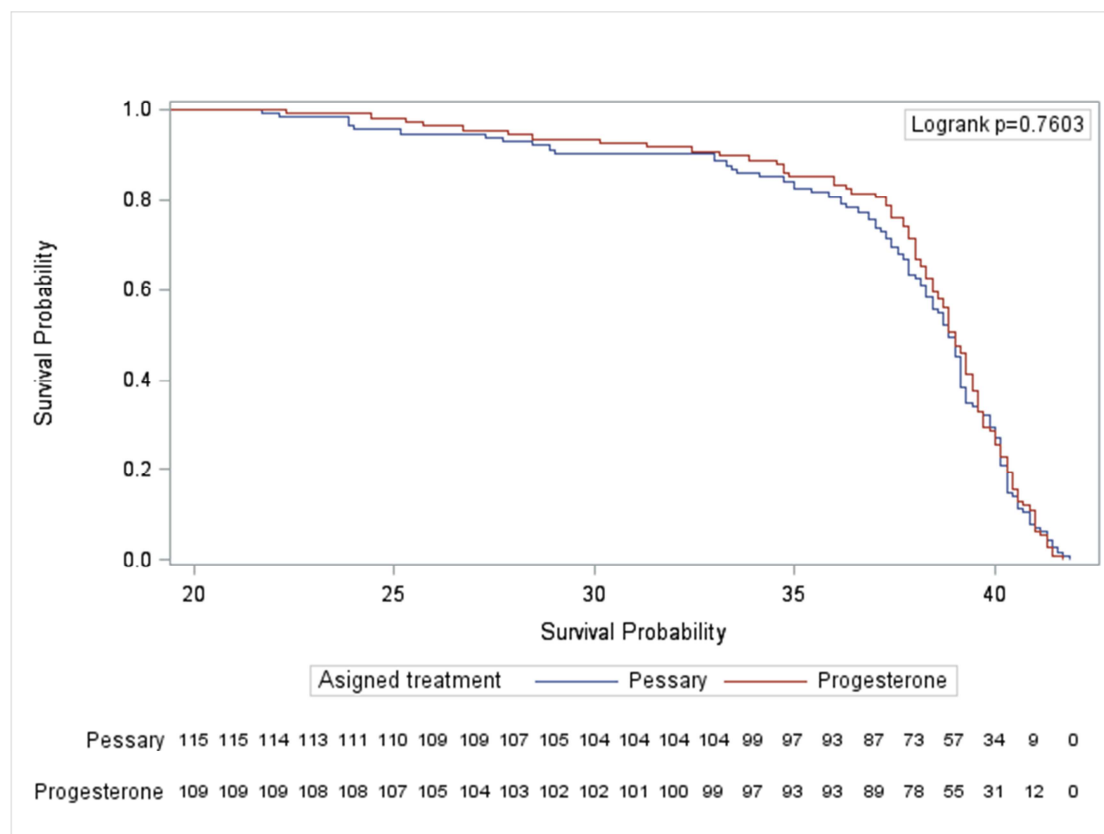
CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Sludge	13,6 (46,2)	15,5 (33,3)	1,714*[0,371;7,918]* 0,370	1,385*[0,549;3,494]* 0,387	0,128*[-0,233;0,489]* 0,361
ZTG Ausente	42,1 (31,0)	42,4 (9,5)	4,259*[1,257;14,43]* <0,05	3,250*[1,154;9,157]* <0,05	0,214*[0,049;0,380]* <0,05
ZTG Presente	76,1 (14,5)	74,2 (21,6)	0,613*[0,263;1,429]* 0,648	0,669*[0,333;1,345]* 0,658	-0,071*[-0,194;0,0510]* 0,615

Figura_ITT 2: Gráfico Foresplot del análisis por subgrupos para población ITT.



Anexo 12: Análisis de variables de eficacia para población por protocolo modificada.**Tabla_PPm 1: Parto Espontáneo antes de las 34 SEG por grupo de tratamiento.**

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=224 (%)	p
		PROGESTERONA N=109 (%)	PESARIO N=115 (%)		
Parto Espontáneo < 34 SEG	SÍ	12 (11%)	16 (13,9%)	28 (12,5%)	0,551
	NO	97 (89%)	99 (86,1%)	196 (87,5%)	

Figura_PPm 1: Gráfico de supervivencia para población PPm.

11. Anexos

Tabla_PPm 2: Variables secundarias de eficacia materna.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		Total N=224 (%)	p
		PROGESTERONA N=109 (%)	PESARIO N=115 (%)		
Parto Espontáneo < 37 SEG	SÍ	18 (16,5%)	25 (21,7%)	43 (19,2%)	0,395
	NO	91 (83,5%)	90 (78,3%)	181 (80,8%)	
Parto Espontáneo < 28 SEG	SÍ	6 (5,5%)	8 (7%)	14 (6,3%)	0,786
	NO	103 (94,5%)	107 (93%)	210 (93,8%)	
RPM < 34 SEG	SÍ	6 (5,5%)	5 (4,3%)	11 (4,9%)	0,764
	NO	103 (94,5%)	110 (95,7%)	213 (95,1%)	
RPM < 37 SEG	SÍ	8 (7,3%)	5 (4,3%)	13 (5,8%)	0,401
	NO	101 (92,7%)	110 (95,7%)	211 (94,2%)	
EDAD GESTACIONAL AL PARTO (Mediana; DE; Rango)		39 (3,8) [22,3-41,7]	38,86 (4,4) [21,7-41,9]	38,93 (4,1) [21,7-41,7]	0,395
Parto < 34 SEG	SÍ	12 (11%)	16 (13,9%)	28 (12,5%)	0,551
	NO	97 (89%)	99 (86,1%)	196 (87,5%)	
Parto < 37 SEG	SÍ	20 (18,3%)	28 (24,3%)	48 (21,4%)	0,329
	NO	89 (81,7%)	87 (75,7%)	176 (78,6%)	
Parto < 28 SEG	SÍ	6 (5,5%)	8 (7%)	14 (6,3%)	0,786
	NO	103 (94,5%)	107 (93%)	210 (93,8%)	

Tabla_PPm 3: Necesidad de Tocolisis por grupo de tratamiento.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=224 (%)	P
		PROGESTERONA N=109 (%)	PESARIO N=115 (%)		
Necesidad de tocolisis	SI	10 (52,6%)	7 (23,3%)	17 (34,7%)	<0,05
	NO	9 (47,4%)	23 (76,7%)	32 (65,3%)	
Tipo de tocolisis	Atosiban	11 (91,7%)	7 (100%)	18 (94,7%)	1,00
	Ritodrine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nifedipino	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
Nº de ciclos de tocolisis (Media; DE; Rango)		0,91 (0,30) [0-1]	1,14 (0,38) [1-2]	1,00 (0,34) [0-2]	0,165

Tabla_PPm 4: Variables secundarias de eficacia neonatales.

VARIABLE	CATEGORÍA	GRUPO DE TRATAMIENTO		TOTAL N=224 (%)	p
		PROGESTERONA N=109 (%)	PESARIO N=115 (%)		
Peso al nacer (Media; DE)		2.989gr (738,3)	2.874gr (771,9)	2.930gr (756,1)	0,263
Peso al nacer agrupado	<2.500 gr	21 (19,3%)	32 (27,8%)	53 (23,7%)	0,371
	<2.000 gr	9 (8,2%)	15 (13%)	24 (10,7%)	
	<1.500 gr	8 (7,3%)	11 (9,6%)	19 (8,5%)	
Mortalidad	TOTAL	3 (2,7%)	5 (4,3%)	8 (3,5%)	0,720
	Fetal	1 (0,9%)	4 (3,4%)	5 (2,2%)	0,366
	Neonatal	2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (1,4%)	0,617
Morbilidad Neonatal	TOTAL	17 (15,6%)	23 (20,4%)	40 (18%)	0,388
	Necesidad de ingreso	17 (15,6%)	22 (19,5%)	39 (17,6%)	0,486
	Necesidad de ingreso en UCI	12 (11,1%)	13 (11,5%)	25 (11,3%)	1,00
	Sd, Distres Respiratorio	5 (4,6%)	7 (6,3%)	12 (5,5%)	0,766
	Necesidad ventilación mecánica	8 (7,4%)	7 (6,3%)	15 (6,8%)	0,795
	Hemorragia interventricular	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,491
	Enterocolitis necrotizante	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,00
	Retinopatía Prematuridad	1 (0,9%)	2 (1,8%)	3 (1,4%)	1,00
Maduración Pulmonar Fetal	SÍ	27 (24,1%)	23 (19,8%)	50 (21,9%)	0,524
	Edad Gestacional (DE)	29 (3,27)	27,7 (3,42)	28,4 (3,37)	0,164
	Repetición de dosis	5 (18,5%)	6 (26,1%)	11 (22%)	0,733

11. Anexos

Tabla_PPm 5: Análisis de no inferioridad del pesario vs, PG en PPE <34 SEG según la longitud cervical en la ecografía del II trimestre, para población PPm.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=109	PESARIO N=115
SÍ	Cérvix < 15mm	5	7
	Cérvix < 20mm	7	10
	Cérvix 20-25mm	5	6
NO	Cérvix < 15mm	5	4
	Cérvix < 20mm	17	14
	Cérvix 20-25mm	80	85

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Cérvix <15mm	11,7 (63,6)	10,5 (50,0)	1,750*[0,306;10,02]* 0,408	1,273*[0,593;2,732]* 0,438	0,136*[-0,284;0,557]* 0,411
Cérvix <20mm	24,1 (41,7)	24,7 (29,2)	1,735*[0,524;5,743]* 0,243	1,429*[0,653;3,125]* 0,262	0,125*[-0,143;0,393]* 0,228
Cérvix 15-20mm	91,6 (6,6)	85,5 (5,9)	1,129*[0,332;3,846]* 0,306	1,121*[0,355;3,538]* 0,316	0,007*[-0,064;0,079]* 0,196

Tabla_PPm 6: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según la paridad para población PPm.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=109	PESARIO N=115
SÍ	Nulíparas	5	7
	Múltiparas	7	9
NO	Nulíparas	42	48
	Múltiparas	55	51

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Nulíparas	55,7 (12,7)	47,5 (10,6)	1,225*[0,362;4,150]* 0,401	1,196*[0,406;3,521]* 0,411	0,021*[-0,104;0,146]* 0,338
Múltiparas	60,9 (15,0)	62,7 (11,3)	1,387*[0,481;3,997]* 0,258	1,329*[0,529;3,340]* 0,268	0,037*[-0,083;0,157]* 0,207

Tabla_PPm 7: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según los antecedentes de parto prematuro previo para población PPm.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=109	PESARIO N=115
SÍ	No PPPrevio	9	14
	SÍ PPPrevio	3	2
NO	NO PPPrevio	84	89
	SÍ PPPrevio	13	10

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
SÍ PPPrevio	12,2 (16,7)	16,3 (18,8)	0,867*[0,121;6,215]* 0,904	0,889*[0,175;4,515]* 0,907	-0,021*[-0,306;0,264]* 0,895
NO PPPrevio	103,1 (13,6)	93,9 (9,7)	1,468*[0,604;3,571]* 0,128	1,405*[0,638;3,092]* 0,138	0,039*[-0,050;0,129]* 0,083

Tabla_PPm 8: Análisis de no inferioridad del pesario vs. PG en PPE <34 SEG según el estado de los cultivos basales para población PPm.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=109	PESARIO N=115
SÍ	Normal	6	8
	Anormal	5	7
NO	Normal	66	65
	Anormal	29	32

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Normal	73,8 (11,0)	72,6 (8,3)	1,354*[0,445;4,118]* 0,245	1,315*[0,480;3,601]* 0,255	0,026*[-0,070;0,122]* 0,176
Anormal	39,7 (17,9)	34,5 (14,7)	1,269*[0,362;4,441]* 0,444	1,221*[0,426;3,493]* 0,455	0,032*[-0,137;0,202]* 0,402

11. Anexos

Tabla_PPm 9: Análisis de no inferioridad del pesario vs, PG en PPE <34 SEG según los marcadores ecográficos para población PPm.

PARTO <34 SEG	CATEGORÍA	PROGESTERONA N=109	PESARIO N=115
SÍ	Sludge	5	6
	ZTG Presente	8	5
	ZTG Ausente	3	10
NO	Sludge	10	7
	ZTG Presente	58	64
	ZTG Ausente	38	29

CATEGORÍA	PESARIO N n (%)	PGv N n (%)	Odds Ratio [IC95%] p-valor	Riesgo Relativo [IC95%] p-valor	Diferencia de Riesgo [IC95%] p-valor
Sludge	13,6 (46,2)	15,5 (33,3)	1,714*[0,371;7,918]* 0,370	1,385*[0,549;3,494]* 0,387	0,128*[-0,233;0,489]* 0,361
ZTG Ausente	39,1 (25,6)	41,3 (7,3)	4,368*[1,101;17,32]* <u><0,05</u>	3,504*[1,041;11,79]* <u><0,05</u>	0,183*[0,025;0,342]* <u><0,05</u>
ZTG Presente	69,5 (7,2)	66,8 (12,1)	0,566*[0,175;1,830]* 0,887	0,598*[0,206;1,734]* 0,890	-0,049*[-0,148;0,051]* 0,863

Figura_PPm 2: Gráfico Foresplot del análisis por subgrupos para población PPm.

